Supplemento ordinario alla “Gazzetta Ufficiale,, n. 95 del 24 aprile 2007 - Serie generale

Spediz. abb. post. 45% - art. 2, comma 20/b
Legge 23-12-1996, n. 662 - Filiale di Roma

GAZZETTA UFFICIALE

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA — **Roma - Martedì, 24 aprile 2007** — SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DELLA GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00186 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00198 ROMA - CENTRALINO 06 85081

N. 106

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINAZIONE 19 aprile 2007.

Autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale per uso umano «Ritalin».
(Determinazione A.I.C./N n. 876).

DETERMINAZIONE 19 aprile 2007.

Autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale per uso umano «Strattera».
(Determinazione n. 437/2007).

SOMMARIO

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DECRETI, DELIBERE E ORDINANZE MINISTERIALI

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINAZIONE 19 aprile 2007.

Autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale per uso umano «Ritalin». (Determinazione A.I.C./N n. 876).

IL DIRETTORE GENERALE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco;

Visto il decreto del Ministro della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze in data 20 settembre 2004, recante norme sull'organizzazione e il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma del comma 13 dell'art. 48 sopra citato;

Visto il regolamento di organizzazione, di amministrazione e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia italiana del farmaco del 2005;

Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165;

Vista la legge 15 luglio 2002, n. 145;

Visto il decreto del Ministro della salute 30 aprile 2004 di nomina del dott. Nello Martini in qualità di direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco, registrato in data 17 giugno 2004 al n. 1154 del registro visti semplici dell'Ufficio centrale di bilancio presso il Ministero della salute;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219;

Visto l'art. 8 della legge n. 537/1993, concernente interventi correttivi di finanza pubblica e successive modificazioni ed integrazioni;

Visto il decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, come modificato dal decreto-legge 30 dicembre 2005, n. 272, convertito nella legge 21 febbraio 2006, n. 49, recante il testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza;

Vista la domanda presentata in data 8 novembre 2000, con la quale la società Novartis Farma S.p.a., con sede legale e domicilio fiscale in Origgio (Varese), largo Umberto Boccioni n. 1 - c.a.p. 21040 Italia, codice fiscale 07195130153, ha chiesto di essere autorizzata a mettere in commercio il medicinale «Ritalin» nella forma e confezione: 10 mg compresse, 30 compresse ed ha manifestato la volontà di effettuarne la produzione, il controllo ed il confezionamento negli stabilimenti indicati nella parte dispositiva della presente determinazione;

Considerato che gli stabilimenti indicati risultano idonei alla produzione, controllo e confezionamento del medicinale di cui trattasi e che quest'ultimo possiede i requisiti previsti per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

Vista la legge 14 dicembre 2000, n. 376, recante «Disciplina della tutela sanitaria delle attività sportive e della lotta contro il doping»;

Vista la delibera CIPE 1º febbraio 2001, n. 3, recante «Individuazione dei criteri per la contrattazione del prezzo dei farmaci»;

Visto il decreto ministeriale 28 dicembre 2000, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* - serie generale - n. 4 del 5 gennaio 2001, recante «Misure finalizzate alla minimizzazione del rischio di trasmissione all'uomo, tramite farmaci, degli agenti che causano l'encefalopatia spongiforme animale»;

Vista la determinazione 4 gennaio 2007 dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* n. 7 del 10 gennaio 2007, supplemento ordinario, recante «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci»;

Visto il decreto-legge 30 dicembre 2005, n. 272, convertito nella legge 21 febbraio 2006, n. 49, di modifica al citato decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, con il quale la sostanza «metilfenidato» è stata ricompresa nella tabella II, sezione A;

Considerato opportuno da parte dell'Agenzia italiana del farmaco promuovere iniziative di monitoraggio dei piani di trattamento farmacologico per la sindrome «Disturbo dell'attenzione con iperattività (Attention deficit hyperactivity disorder - ADHD)» da attuarsi d'intesa con le regioni e le province autonome;

Ritenuto di dover istituire presso l'Istituito superiore di sanità il registro nazionale ADHD per monitorare l'uso di medicinali in associazione o meno ad altri interventi terapeutici (farmacologici e non farmacologici), a medio e lungo termine in soggetti affetti da ADHD;

Visto il protocollo diagnostico e terapeutico della sindrome da iperattività e deficit di attenzione per il Registro nazionale ADHD, predisposto dall'Istituto superiore di sanità e dall'Agenzia italiana del farmaco;

Viste le attestazioni relative ai pagamenti delle tariffe previste dalle norme in vigore;

Viste le deliberazioni della Commissione unica del farmaco nelle sedute del 20-21 marzo 2001, 8-9 maggio 2001, 22-23 ottobre 2002, 5-6 novembre 2002, 20-21 novembre 2002, 3-4 dicembre 2002, 4-5 novembre 2003;

Visto il parere della Commissione consultiva tecnico-scientifica nella seduta dell'11-12 gennaio 2005;

Vista la deliberazione n. 6 in data 8 marzo 2007 del consiglio di amministrazione dell'AIFA, adottata su proposta del direttore generale, con cui è stato espresso parere favorevole;

Visti gli stampati allegati che costituiscono parte integrante della presente determinazione;

Determina:

Art. 1.

Descrizione del medicinale e attribuzione numero A.I.C.

È autorizzata l'immissione in commercio del medicinale: RITALIN, nella forma e confezione: «10 mg compresse» 30 compresse, alle condizioni e con le specificazioni di seguito indicate:

titolare A.I.C.: Novartis Farma S.p.a., con sede legale e domicilio fiscale in Origgio (Varese), largo Umberto Boccioni n. 1 - cap 21040 - Italia, codice fiscale 07195130153.

confezione: «10 mg compresse» 30 compresse;

A.I.C. n. 035040017 (in base 10) 11FBSK (in base 32).

Forma farmaceutica: compressa.

Validità prodotto integro: 2 anni dalla data di fabbricazione.

Produttore e controllore finale: Novartis Pharma Stein Ag, stabilimento sito in Stein (Svizzera), Schauffhauserstrasse; Novartis Farmaceutica S.A., stabilimento sito Barberà del Valles, Ronda de Santa Maria n. 158.

Composizione: 1 compressa 10 mg:

principio attivo: metilfenidato cloridrato 10 mg;

eccipienti: calcio fosfato 35 mg; gelatina 1 mg; lattosio monoidrato 40 mg; magnesio stearato 0,4 mg; talco 5,6 mg; amido di frumento 48 mg.

Indicazioni terapeutiche: trattamento del disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività (ADHD) nei bambini a partire dai 6 anni di età e negli adolescenti come parte di un programma di trattamento multimodale.

Art. 2.

Classificazione ai fini della rimborsabilità

Confezione: A.I.C. n. 035040017 «10 mg compresse» 30 compresse.

Classe di rimborsabilità: «A».

Prezzo ex factory (IVA esclusa): 4,00 euro.

Prezzo al pubblico (IVA inclusa): 6,60 euro.

Art. 3.

Classificazione ai fini della fornitura

Confezione: A.I.C. n. 035040017 «10 mg compresse» 30 compresse - RMR: medicinale soggetto a prescrizione medica ministeriale a ricalco, in quanto rientrante nella tabella II, sezione A del decreto del Presidente della Repubblica n. 309/1990, come modificato dal decreto-legge 30 dicembre 2005, n. 272, convertito nella legge 21 febbraio 2006, n. 49.

Art. 4.

Condizioni e modalità di impiego

La prescrizione del medicinale «Ritalin» a base di metilfenidato deve essere effettuata: su diagnosi e piano terapeutico (PT) dei centri specialistici, individuati dalle regioni e province autonome di Trento e Bolzano (centri di riferimento), coordinandosi con i servizi territoriali di neuropsichiatria infantile, i medici pediatri di libera scelta o il medico di medicina generale che ha il paziente tra i propri assistiti e con inserimento nel PHT Prontuario della distribuzione diretta di cui all'allegato 2 alla determinazione 29 ottobre 2004, pubblicata nel supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 259 del 4 novembre 2004.

Art. 5.

Registro nazionale ADHD

Presso l'Istituto superiore di sanità è istituito il Registro nazionale ADHD.

Ai fini della prescrizione del farmaco i centri regionali di riferimento di cui all'art. 4 sono tenuti a trasmettere all'Istituto superiore di sanità i dati previsti dal «Protocollo diagnostico e terapeutico della sindrome da iperattività e deficit di attenzione per il registro nazionale ADHD» (allegato 1), che è parte integrante della presente determinazione. Tale programma è finalizzato al monitoraggio dell'accuratezza diagnostica dell'ADHD e dell'appropriatezza dell'eventuale terapia farmacologica con metilfenidato.

Eventuali modifiche ed aggiornamenti del protocollo saranno rese disponibili attraverso i siti web dell'AIFA e dell'Istituto superiore di sanità.

Art. 6.

Monitoraggio

L'Istituto superiore di sanità trasmette semestralmente un rapporto sul programma di sorveglianza di cui al precedente art. 5 all'Agenzia italiana del farmaco, che assume le eventuali iniziative regolatorie.

L'Agenzia italiana del farmaco e l'Istituto superiore di sanità attivano programmi di formazione per gli operatori sanitari e programmi di comunicazione per l'opinione pubblica.

Art. 7.

Stampati

Le confezioni del medicinale devono essere poste in commercio con etichette e fogli illustrativi conformi al testo allegato alla presente determinazione.

È approvato il riassunto delle caratteristiche del prodotto allegato alla presente determinazione.

Art. 8.

Disposizioni finali

La presente determinazione entra in vigore il quindicesimo giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 19 aprile 2007

Il direttore generale: MARTINI

ALLEGATO 1

Istituto Superiore di Sanità
Dipartimento del Farmaco

Agenzia Italiana del Farmaco

PROTOCOLLO DIAGNOSTICO E TERAPEUTICO DELLA SINDROME DA IPERATTIVITÀ E DEFICIT DI ATTENZIONE PER IL REGISTRO NAZIONALE ADHD

INDICE

1. INTRODUZIONE

La Consensus Conference italiana sulla Sindrome da iperattività con deficit di attenzione, svoltasi a Cagliari nel marzo 2003, aveva richiamato l'attenzione sulla necessità di poter disporre di tutti gli strumenti diagnostici e terapeutici esistenti, di comprovato beneficio, per ottimizzare l'assistenza dei soggetti affetti da questa sindrome. Nei mesi successivi, la Commissione Unica del Farmaco (CUF), ha riclassificato il metilfenidato spostandolo dalla tabella I alla tabella IV e ne ha approvato l'uso per il trattamento dell'ADHD mediante predisposizione di piani terapeutici individuali. L'autorizzazione all'immissione in commercio del metilfenidato e dell'atomoxetina in Italia, dispensabile da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), rende necessario il monitoraggio dell'uso di queste sostanze nella popolazione pediatrica affetta dalla Sindrome da iperattività con deficit di attenzione (ADHD), trattata con questi farmaci da soli o in associazione con altri farmaci o con terapie non farmacologiche, al fine di garantirne la sicurezza d'uso. Per soddisfare questa necessità viene dato mandato ad una Commissione tecnico scientifica diistituire un registro nazionale coordinato dal Dipartimento del Farmaco dell'Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con l'Agenzia Italiana del Farmaco, la Conferenza permanente degli Assessori alla Sanità delle Regioni e delle Province autonome di Trento e Bolzano e con la Direzione Generale dei Medicinali e dei Dispostivi Medici del Ministero della Salute.

Sito internet

http://www.iss.it/adhd/index.php?lang=1

2. PREMESSA

La sindrome da iperattività/deficit di attenzione (ADHD) è uno dei più comuni disordini dello sviluppo neuropsichico del bambino e dell'adolescente, caratterizzato da iperattività, impulsività, incapacità a concentrarsi. La sindrome si manifesta generalmente prima dei 7 anni d'età.

E' stata descritta clinicamente e definita nei criteri diagnostici e terapeutici soprattutto ad opera degli psichiatri e dei pediatri statunitensi (American Psychiatric Association DSM-IV 1994; America Academy of Pediatrics DSM-PC 1996). Su questi temi si è raggiunto un sufficiente consenso nella comunità scientifica internazionale.

In Italia, l'istituzione del registro nazionale dell'ADHD è il risultato di un processo le cui tappe principali sono:

- Giugno 2002 pubblicazione delle Linee guida della Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e Adolescenza (SINPIA);
- Marzo 2003 Conferenza italiana di consenso a Cagliari;
- Luglio 2003 Decreto CUF di riclassificazione del Metilfenidato e approvazione per la terapia dell'ADHD;
- Febbraio 2004 il Dipartimento del Farmaco dell'Istituto Superiore di Sanità e l'Agenzia Italiana del Farmaco attivano il Registro nazionale dell'ADHD;
- 8 Marzo 2007 autorizzazione all'immissione in commercio di Metilfenidato (Ritalin) e atomoxetina (Strattera) da parte del CdA dell'Agenzia Italiana del Farmaco

Il registro vincola la prescrizione del Metilfenidato e dell'Atomoxetina alla predisposizione di un piano terapeutico semestrale da parte del Centro clinico accreditato (Centro di riferimento). Questo passaggio è finalizzato a garantire accuratezza diagnostica e ad evitare un uso improprio del farmaco.

3. EPIDEMIOLOGIA

Tra il 1982 e il 1996 sono stati condotti dieci studi che, basandosi sui criteri diagnostici del "*Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-III)*", hanno valutato la prevalenza di ADHD. A seconda degli studi, si hanno valori di prevalenza che oscillano tra il 4% e il 12%. Una revisione sistematica di questi studi (Green and coll. 1999), utilizzando il modello degli effetti random per i pool di dati altamente eterogenei, stima una prevalenza del 6,8% (95% C.I. 5-9%) con i criteri del DSM-III e del 10,3% (95% C.I. 7.7-13.4%) utilizzando i criteri del DSM-IIIR.

Esiste un solo studio di prevalenza basato sui criteri del DSM-IV che stima un valore di ADHD del 6.8%.

La prevalenza tra i maschi è tre volte più alta che nelle femmine: 9.2% (95% C.I. 5.8-13.6%) vs 3% (95% C.I. 1.9-4.5%).

In Italia, uno studio condotto in due regioni del centro su un campione di 232 bambini ha evidenziato una prevalenza del 3.6%, in base alla presenza di almeno 8 criteri maggiori del DSM-IIIR. Un ulteriore 6.9% era un caso potenziale (Gallucci e coll. 1993). Lo studio, condotto nelle scuole di Firenze e Perugia, nel 1993, ha individuato 9 casi su 250 bambini esaminati. Lo studio del 1998, con i pediatri della città di Torino, ha dato una prevalenza del 2,52%. In questo caso la popolazione era di 47,781 assistiti e sono stati individuati 1.203 casi. Uno studio del 2002, in Friuli Venezia Giulia, su 64.800 bambini sono stati diagnosticati 280 casi di ADHD con una prevalenza dello 0,43%. A Roma sono stati condotti due studi, nel 1999 e nel 2003. Nel primo la prevalenza è stata del 1,51% (12 casi su 794 bambini esaminati), nel secondo la prevalenza è stata dello 0,91% (23 casi su 2.511 bambini). Questi due studi sono stati condotti dai pediatri di libera scelta. Lo studio di Cesena del 2003, condotto dai Servizi territoriali su una popolazione di 11.980 soggetti d'età compresa tra 7 e 14 anni, ha dato una prevalenza di ADHD del 1.1% (131 casi). Uno studio più recente, svolto a Firenze mediante un questionario per gli insegnanti di 1891 bambini al termine della prima elementare, ha riportato la presenza di sintomi di ADHD nel 7.1% dei bambini (10.4% maschi e 3.8% femmine)[i]. Tali sintomi non erano attribuiti primariamente, sulla base del questionario usato, ad altri disturbi psicopatologici o a condizioni socioambientali note. Sebbene tale stima non corrisponde ad una diagnosi clinica di ADHD, in quanto manca la valutazione del clinico e la considerazione della pervasività e della significativa compromissione funzionale al di fuori del contesto scolastico (ad es. nelle relazioni familiari o sociali extrascolastiche), appare in ogni caso coerente con dati raccolti con analoga metodologia in altri paesi europei (Mugnaini et al. 2006). Un secondo studio recente su un campione di 1575 genitori e 1085 insegnati di bambini di età compresa tra i 6 e gli 11 anni, rappresentativo per stratificazione geografica e ambientale della popolazione italiana, oltre che confermare la validità fattoriale dei diversi costrutti di inattenzione, iperattività/impulsività come diversi da oppositività/provocatorietà (ODD) e disturbi di condotta (CD), ha evidenziato la correlazione tra prevalenza del disturbo e fonti di informazione considerate: la prevalenza risultava del 3.5 % secondo i genitori (2.5 per ADHD, 0.7 per ADHD+ODD, e 0.3 per ADHD+CD) dell'11.4 secondo gli insegnati (8.6 per ADHD, 2.2 per ADHD+ODD, e 0.6 per ADHD+CD), mentre l'1.5 % dei bambini studiati risultava talmente compromesso da essere riconosciuto come ADHD sia dai genitori che dagli insegnanti (Zuddas et al. 2006).

Complessivamente il quadro epidemiologico si caratterizza per la variabilità della stima dell'incidenza del disturbo, riconducibile ai differenti settino studiati, degli strumenti utilizzati e degli approcci metodologici seguiti.

4. DIAGNOSI

Il disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività è "una situazione/stato persistente di disattenzione e/o iperattività e impulsività più frequente e grave di quanto tipicamente si osservi in bambini di pari livello di sviluppo" (DSM-IV). La disattenzione, l'iperattività e l'impulsività sono comunemente noti come i sintomi chiave di questa sindrome. Essi devono essere presenti per almeno 6 mesi ed aver fatto la loro comparsa prima dell'età di 7 anni. L'International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) dell'Organizzazione mondiale della sanità utilizza il termine "disturbo ipercinetico" per una diagnosi definita più restrittivamente (WHO ICD-10 1994). Essa differisce dalla classificazione del DSM-IV in quanto tutti e tre i problemi di attenzione, iperattività e impulsività devono essere contemporaneamente presenti e deve essere soddisfatto il criterio più rigoroso della loro presenza in una molteplicità di setting, mentre la presenza di un altro disturbo costituisce un criterio di esclusione. In base ai criteri diagnostici sistematizzati nel Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-III; DSM-IIIR; DSM-IV) e nel Diagnostic and statistical manual for primary care, child and adolescent version (DSM-PC). La diagnosi di ADHD si basa sulla presenza di:

- 6 o più dei 9 sintomi di disattenzione

oppure

- 6 o più dei 9 sintomi di iperattività\impulsività.

La Consensus Conference italiana ha definito i criteri e gli strumenti necessari per una corretta diagnosi di ADHD. Questi criteri sono esposti in dettaglio nelle linee guida SINPIA "ADHD: Diagnosi & terapia farmacologi che". Di seguito si sintetizzano gli aspetti salienti del processo diagnostico.

4.1 Interviste diagnostiche

La ***Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime version (K- SADS-PL)*** e' stata adattata da Kaufman et al. (1997) dalla versione originale di Puig-Antich et al (1980). Essa e' costituita da un'**intervista semi-strutturata** che registra informazioni sui sintomi psichiatrici e sul funzionamento sociale degli adolescenti al momento della somministrazione e raccoglie informazioni relative agli anni precedenti. Sebbene il nome includa soltanto i Disturbi Affettivi e la Schizofrenia, la K-SADS-PL codifica tutti i maggiori sintomi psichiatrici dell'infanzia ed adolescenza e permette di formulare diagnosi secondo i criteri del DSM-IV. La K-SADS-PL comprende inoltre un sommario delle informazioni diagnostiche riguardanti tutta la vita del

paziente e la ***Children's Global Assessment Scale*** (C-GAS; Shaffer et al. 1983), per una valutazione sintetica del funzionamento adattivo.
La ***Parent Interview for Children Symptoms, revised for DSM-IV*** (***PICS IV,*** Ickowicz et. Al. 2002), può essere considerata lo strumento diagnostico nordamericano più vicino alla realtà europea ed italiana in particolare. Lo strumento e' stato standardizzato (sebbene senza differenziazione " etnica") a Toronto, Canada, dove circa in un quinto della popolazione ha origine italiana (immigrazione in gran parte tra il 1945 ed il 1965), e ancora parla la lingua od un dialetto italiano. La PICS-IV e un'**intervista semistrutturata** specificamente sviluppata per la diagnosi dei disturbi dirompenti del comportameto (ADHD, Disturbo oppositivo-provocatorio e Disturbo di condotta) e per lo screening di altri disturbi psichiatrici. E stata derivata dal Kiddie SADS e dalla PACS (Orvashel 1989; Taylor 1986). All'intervistato viene richiesto non di *quantificare* ma di *descrivere* il comportamento del bambino, che viene poi valutato in maniera quantitativa dell'intervistatore. L'intervistatore incoraggia i genitori a descrivere il bambino con un dettaglio sufficiente a stabilire se uno specifico sintomo (comportamento) e' clinicamente indicativo, anche considerando fattori che possano modulare la percezione da parte del genitore, quali ambiente sociale, livello culturale, pregiudizi, etc.

4.2 Valutazione dei sintomi dell'ADHD

Scala di valutazione dei sintomi dell'ADHD e dei sintomi dei disturbi dirompenti del comportamento: E' possibile usare sia ***l'ADHD Rating Scale*** (DuPaul; 18 items che corrispondono ai sintomi riportati dal DSM-IV) che la ***SNAP–IV*** (Swanson, Noland, and Pelham) simile alla precedente ma con in più gli 8 items relativi al disturbo oppositivo provocatorio ed i 15 relativi al disturbo di condotta.
La gravità dei sintomi è misurata con il ***Clinical Global Impression – ADHD- □everità*** (CGI-ADHD-S; Guy 1976; NIMH 1985)

4.3 Questionario per i genitori e per gli insegnanti

Sono generalmente utilizzate le ***Conner's Rating Scale*** o la ***CBCL*** .

Delle ***Conner's Parent & Teacher Rating Scale-revised*** [CPRS-R; CTR-R; Conners 1997] esistono una versione lunga (CPRS-R-L 80 items; CTRS-R-L 59 items) ed una breve (CPRS-R-S 27 items; CTRS-R-L 28 items). Esiste inoltre una scala di autovalutazione per adolescenti, sia in forma lunga (CASS:L 87 items) che breve (CASS:S 27 items). Utilizzare per genitori ed insegnanti le forme lunghe di cui

esiste una traduzione autorizzata e validazione italiana (a cura di Nobile M, Bellina Zuddas A, Organizzazioni speciali, Firenze, 2007). Le scale di Conners sono state utilizzate in centinaia di studi riportati nella letteratura anglosassone (Wainwright et al. 1996). Esse permettono di rilevare importanti informazioni sul comportamento sociale, accademico ed emotivo dei bambini d'età compresa tra 3 e 17 anni. Composta di 8 items, la versione rivista (1997) permette non solo di misurare gli aspetti dimensionali, valutando Oppositivita', Problemi cognitivi, Iperattivita', Ansietà'-timidezza, Perfezionismo, Problemi di socializzazione, Problemi di natura psicosomatica, ma anche di definire una diagnosi categoriale di alcuni disturbi dirompenti del comportamento, ed in particolare il Disturbo da deficit attentivo con iperattività.

In alternativa si possono utilizzare le diverse versioni della ***Child Behaviour Check list*** (CBCL 6-18; 113 Items, Achenbach 2001) e ***Teacher Report Form*** (TRF; Achenbach 2001). Di tali questionari è in corso la validazione italiana. Lo svantaggio principale e' costituito dal maggior numero di Items.
Possono essere inoltre utilizzate scale più ridotte per genitori ed insegnati quali la ***Scala per i Disturbi di Attenzione/iperattività*** per Insegnati e Genitori (SDAI e SDAG rispettivamente; Marzocchi & Cornoldi, 2000) e la versione Italiana della ***Disruptive Behavior Disorder*** rating scales (DBD- Pelham et al. 1992; Pillow et al. 1998) di cui esiste traduzione (SCOD-I, SCOD-G; Marzocchi et al. 2001; 2003) e validazione (Zuddas et al. 2006) italiane.

4.4 Valutazione del livello cognitivo

E' pratica comune utilizzare la classica ***Scala di Intelligenza Wechsler per bambini Riveduta (WISC-R,*** OS, Firenze, 1994). Sebbene la compilazione di tutte le prove che compongono la scala permetta, oltre che valutare il livello cognitivo complessivo del bambino, anche di raccogliere numerose informazioni utili sul funzionamento cognitivo del soggetto, nella gran parte dei casi può essere opportuno utilizzare i soli items *Aritmetica*, *Vocabolario*, *Cubi* e *Storie figurate*. Utilizzando la taratura italiana di Orsini, e' possibile convertire il punteggio ottenuto per queste prove ottenendo valori di Q.I. totale, verbale e di performance, corrispondente a quelli ottenibili con l'esecuzione della batteria completa. Tale procedura ridotta è quella da utilizzare per la valutazione dei bambini afferenti al Registro nazionale ADHD.

4.5 Valutazione delle abilità di lettura e calcolo.

Uno dei più frequenti motivi d'invio dei bambini con ADHD alle strutture sanitarie è costituito dalle difficoltà scolastiche. E' necessario eseguire sui bambini in età scolare una rapida prova di valutazione delle abilità di lettura e comprensione del testo, ed alcune semplici prove di calcolo

aritmetico,utilizzando le ***Prove MT*** (Cornoldi & Colpo, 1998) per la valutazione delle abilità di lettura e comprensione del testo, integrate, nei casi dubbi, dalle Prove 4, 5 e 6 della ***Batteria per la valutazione della dislessia*** di Sartori, Tressoldi e Job (1995).

Per le prove di calcolo si usano le prove della batteria AC-MT (Cornoldi, Lucangeli & Bellina, 2001) per le Abilità del Calcolo. Queste ultime vanno ripetute nel corso del test da singola dose di metilfenidato (vedi oltre). È consigliabile anche la Batteria per la Discalculia Evolutiva (Biancardi & Nicoletti, 2005). Diverse figure professionali possono somministrare tali prove: medico, psicologo, logopedista, educatore professionale, (psico) pedagogista. Questa figura professionale va utilizzata anche per la gestione dei rapporti con le istituzioni scolastiche, cruciali nella vita del bambino.

4.6 Scale di autovalutazione per ansia e depressione.

Bambini ed adolescenti sono gli informatori migliori per i propri sintomi internalizzanti, più attendibili di genitori ed insegnanti. Le informazioni dirette devono essere integrate dalla compilazione della Scala di Auto-Valutazione dell'ansia per Bambini ***(Multidimensional Anxiety Scale for Children*** [MASC]; March, 1997; 39 items oppure il Questionario d'Ansia per l'Età Evolutiva (Busnelli, Dall'Aglio, Faina, 1974; 40 items) e dal Questionario per la Depressione nei Bambini ***(Children Depression Inventory,*** [CDI], Kovacs 1992; 27 items).

5. TERAPIE

I soggetti affetti da ADHD possono essere sottoposti a terapie:

- Psico-comportamentali
- Farmacologiche (Metilfenidato, Atomoxetina)
- Combinate (Psico-comportamentali+farmacologiche).

5.1 Terapie psico-comportamentali

5.1.1 La terapia psico-comportamentale

La terapia psico-comportamentale include un ciclo di incontri di Parent Training (svolto in gruppo o singolarmente in base alle caratteristiche dei genitori) e la consulenza sistematica agli insegnanti. Il Parent Training è composto di 10 sedute semi-strutturate secondo il manuale di Vio, Marzocchi e Offredi (1999) che include una serie di informazioni sul ADHD e altre attività formative relative alla comprensione del problema e l'applicazione di strategie comportamentali. La consulenza sistematica agli insegnanti include 4 incontri con gli insegnanti secondo le indicazioni del testo di Cornoldi e

collaboratori (Cornoldi, De Meo, Offredi e Vio, 2001); consiste in una serie di attività di osservazione e comprensione delle caratteristiche del bambino per diventare capaci di modulare le richieste degli insegnanti e ridurre i comportamenti disfunzionali del bambino con ADHD.

5.1.2 Il parent training

Dalla fine degli anni Sessanta hanno cominciato a comparire una serie di progetti di "Parent Education" e di "Parent Training" in particolare nei Paesi di cultura anglosassone, finalizzati all'incremento delle abilità genitoriali nel gestire i problemi che quotidianamente possono insorgere nell'educazione, anche a prescindere dall'eventuale presenza di figli particolarmente "difficili" o con diagnosi di ADHD. La necessità di operare in modo attento e sistematico anche con i genitori di questi bambini nasce da almeno quattro considerazioni: 1) la famiglia è una risorsa importante per cercare di favorire i comportamenti positivi del bambino, soprattutto nell'età prescolare; 2) il lavoro con il bambino, a volte non è sufficiente per osservare l'apprendimento di adeguati comportamenti a casa e a scuola; 3) l'istinto materno e paterno, ovvero la disponibilità dei genitori ad affrontare le problematiche sollevate dal figlio con ADHD, non sono sufficienti a modificare i comportamenti iperattivi e/o la disattenzione; 4) la frequente presenza di relazioni disfunzionali dei membri della famiglia con il bambino ne aggravano il suo profilo psicologico.

Il parent training è stato suggerito come una via per migliorare il comportamento di bambini con ADHD aiutando i genitori a riconoscere l'importanza delle relazioni con i coetanei, ad insegnare, in modo naturale e quando ve n'è il bisogno, le abilità sociali e di crescita, ad acquisire un ruolo attivo nell'organizzazione della vita sociale del bambino, e a facilitare l'accordo fra adulti nell'ambiente in cui il bambino si trova a vivere. I parent training sono mirati e tendono a distinguere le problematiche coniugali dagli aspetti relativi all'educazione dei figli. Gli incontri si possono svolgere a gruppi di 5-6 coppie, oppure singolarmente. Il clinico è in grado di valutare se i genitori possono trarre giovamento dal gruppo, perché riescono ad integrarsi e a dialogare con gli altri, oppure necessitano di un confronto diretto perché la complessità della situazione lo richiede, oppure perché hanno difficoltà nel comprendere le interazioni e le consegne.

I più efficaci programmi di parent training utilizzano una combinazione di materiale scritto e di istruzioni verbali. Ai genitori si insegna a dare chiare istruzioni, a rinforzare positivamente i comportamenti accettabili, a ignorare alcuni comportamenti problematici, e a utilizzare in modo efficace le punizioni. Accanto all'insegnamento di tecniche comportamentali, un passaggio molto importante riguarda l'interpretazione che i genitori fanno dei comportamenti negativi del figlio. Come nel training con il ragazzo, è fondamentale lavorare sulle attribuzioni perché da queste dipende il loro vissuto e benessere, e di conseguenza il modo di porsi nei confronti del figlio.

La prima sezione di introduzione prevede la comprensione del problema, la preparazione al cambiamento e la definizione del problema. Durante gli incontri mirati alla comprensione del problema

vengono fornite delle informazioni corrette sul ADHD, si creano delle aspettative realistiche riguardo all'intervento, si raccolgono delle informazioni dai genitori rispetto all'attuale situazione e si danno informazioni sul training. Gli incontri che servono a preparare i genitori al cambiamento hanno l'obiettivo di rendere espliciti i pensieri e i comportamenti dei genitori nei confronti del figlio. Infine, durante i colloqui che servono a definire in modo più preciso il problema, ai genitori si insegna ad analizzare le situazioni, allo scopo di identificare i fattori che favoriscono l'instabilità del bambino: gli antecedenti (eventi che predicono l'insorgenza di comportamenti negativi), i comportamenti-problema (analisi precisa di quello che il bambino compie) e le conseguenze (cosa succede dopo che il bambino ha manifestato un comportamento problematico). Già durante questi primi incontri si analizza lo stretto rapporto tra le caratteristiche del bambino, quelle dei genitori e quelle delle situazioni contingenti.

La seconda fase serve ad introdurre alcune tecniche educative per la gestione del comportamento del bambino. Durante questi incontri si fornisce un aiuto ai genitori per strutturare la loro vita familiare in modo da aiutare il bambino a prevedere ciò che accadrà in famiglia, tramite la creazione di abitudini, routine, regole, e soprattutto fornendo delle informazioni di ritorno (i genitori informano il bambino su come si sta comportando). Sempre durante la seconda sezione si cerca di insegnare ai genitori ad individuare in modo più preciso i comportamenti negativi del bambino. In queste occasioni il genitore dovrebbe cercare di tentare una soluzione al problema mostrandosi come modello positivo; ovvero sottolineando la fatica e gli sforzi che ciascuna persona compie per migliorarsi. Il bambino osserva e imita i genitori, se questi sono modelli positivi, credibili e non troppo lontani da se. Con l'aiuto di un consulente, i genitori possono auto-osservarsi su come si propongono ai loro figli di fronte alle situazioni complesse e come applicano le strategie di soluzione dei problemi. Uno degli obiettivi delle terapie psicosociali è proprio quello di trasmettere al paziente buone abilità di soluzione dei problemi; per questo si utilizza il modellamento del comportamento dei genitori per trasferire queste abilità anche ai bambini. Sempre all'interno della seconda sezione, durante gli incontri successivi vengono insegnate tecniche specifiche, come ad esempio il costo della risposta, o il time-out (già accennati in precedenza) per far fronte a comportamenti gravemente disturbanti.

La terza e ultima sezione si concentra sull'uso flessibile di tutto ciò che è stato appreso durante gli incontri precedenti. In questi ultimi incontri i genitori devono imparare anche a riconoscere gli eventi "premonitori" di comportamenti problematici del bambino per riuscire ad agire con un certo anticipo ed evitare i soliti inconvenienti.

5.1.3 L'intervento a scuola

Il coinvolgimento degli insegnanti fa parte integrante ed essenziale di un percorso terapeutico per il trattamento del bambino con ADHD. La procedura di consulenza sistematica, prevede incontri regolari durante tutto l'anno scolastico, con una frequenza quindicinale per i primi tre mesi e mensile

nel periodo successivo. A questi incontri sarebbe auspicabile partecipasse l'intero team di insegnanti, per quanto riguarda le scuole elementari e i docenti col maggior numero di ore settimanali, nel caso delle scuole medie inferiori.

La consulenza sistematica agli insegnanti deve avere diversi obiettivi: 1) informare sulle caratteristiche del ADHD e sul trattamento che viene proposto; 2) fornire appositi strumenti di valutazione (questionari e tabelle di osservazione) per completare i dati diagnostici; 3) mettere gli insegnanti nella condizione di potenziare le proprie risorse emotive e migliorare la relazione con l'alunno; 4) spiegare come utilizzare specifiche procedure di modificazione del comportamento all'interno della classe; 5) informare su come strutturare l'ambiente classe in base ai bisogni e alle caratteristiche dell'alunno con ADHD; 6) suggerire particolari strategie didattiche, per facilitare l'apprendimento dell'alunno con ADHD; 7) spiegare come lavorare, all'interno della classe, per migliorare la relazione tra il bambino con ADHD e i compagni.

Solamente l'ausilio di una serie di informazioni dettagliate sulle caratteristiche del disturbo consente all'insegnante di assumere un atteggiamento più costruttivo nel rapporto con il bambino. Anche nel caso degli insegnanti, le informazioni sul ADHD permettono di ridefinire le attribuzioni: l'alunno iperattivo non si comporta così perché vuol fare impazzire le maestre, ma perché soffre di un disturbo specifico. Spesso, infatti, il docente può sentirsi minacciato nella propria immagine e nella propria autostima per le difficoltà che incontra nel contenere il comportamento dell'alunno. Questa tentazione può portare ad una progressiva diminuzione della capacità di controllare le proprie reazioni nei confronti del bambino e quindi, ad aumentare gli atteggiamenti punitivi. Se poi l'alunno manifesta frequenti comportamenti aggressivi verso i compagni, l'insegnante vivrà uno stato continuo di ansia riguardo alla sicurezza degli altri alunni. E' quindi importante che lo psicologo destini parte dei primi incontri di consulenza al potenziamento delle capacità di autocontrollo emotivo degli insegnanti, prima ancora di collaborare con loro per far acquisire un maggior autocontrollo al bambino. La parte più importante della consulenza sistematica alla scuola è quella dedicata a far apprendere all'insegnante alcune tecniche di modificazione del comportamento da applicare con l'alunno con ADHD. L'apprendimento di queste procedure richiede uno stretto contatto con lo psicologo o il pedagogista ed una frequente supervisione; infatti, se applicate con costanza e precisione, le tecniche di modificazione del comportamento non tarderanno a dare i loro frutti ed il tempo impiegato per la loro attuazione sarà un buon investimento per l'intera classe. È necessario rilevare che la consulenza sistematica agli insegnanti ha una certa utilità se tutti gli operatori sentono di formare un team per aiutare il bambino e non si fermano ad uno sterile, quanto improduttivo, gioco di sapere e potere. Un'altra area d'intervento da considerare nell'ambito della consulenza scolastica, è quella riguardante il rapporto tra il bambino e i compagni di classe. Le strategie attuabili dagli insegnanti a questo riguardo si dovrebbero integrare con un training d'addestramento alle abilità sociali. Alcuni accorgimenti per aiutare l'alunno con ADHD a migliorare il rapporto coi compagni consistono nel: 1) rinforzare gli altri alunni quando includono il bambino con ADHD nelle loro attività; 2) programmare attività in cui il

bambino con ADHD possa dare il suo contributo; 3) programmare attività nelle quali la riuscita dipende dalla cooperazione tra gli alunni; 4) quando è possibile, assegnare al bambino con ADHD incarichi di responsabilità; 5) rompere i raggruppamenti fissi tra i bambini.

5.1.4 Ogni terapia va adattata al bambino

Programmare un trattamento significa soprattutto adattare la terapia in base alla situazione sociale in cui si trova inserito il paziente. Il clinico deve tenere in considerazione diversi fattori che determinano una certa scelta terapeutica, tra cui la comorbidità del bambino, la situazione familiare (in particolare il livello socio-economico e il vissuto dei genitori stessi), la collaborazione con la scuola, la possibilità per i genitori di recarsi frequentemente presso il servizio di riferimento.

Per quanto riguarda il problema della comorbidità, è necessario suddividere le problematiche emotive (ansia o depressione) da quelle cognitive (disturbi di apprendimento, livello intellettivo ai limiti della norma) o comportamentali (compresenza di aggressività o disturbi della condotta). Se il problema riguardasse "solo" i sintomi (e anche in misura non troppo severa) un modesto uso del farmaco supportato da una consulenza sistematica a genitori e insegnanti probabilmente riuscirebbe ad arginare la situazione. Il bambino potrebbe avere un buon inserimento nel proprio ambiente di vita e gli adulti non vivrebbero più forti situazioni di stress. Questo è il caso meno problematico e anche il meno frequente. Molto più frequenti sono le situazioni in cui oltre ai sintomi del ADHD si presentano associati altri disturbi. Quando i problemi riguardano soprattutto la sfera emotiva è opportuno integrare il trattamento con un percorso terapeutico per il bambino, lavorando in particolare sulla gestione delle emozioni e sullo sviluppo di risposte comportamentali alternative a vissuti negativi di ansia o di depressione. Contemporaneamente i genitori e gli insegnanti dovrebbero essere formati in modo più specifico sulle problematiche emotive del ragazzo. Se, oltre all' ADHD, si osservano comportamenti oppositivi o aggressivi, la formazione dei genitori e degli insegnanti diventa prioritaria visto che questi si trovano spesso nella condizione di non saper affrontare le infrazioni alle regole e reagire alle frequenti provocazioni. Nel caso, infine, di compresenza di altri disordini cognitivi (disturbi di apprendimento o livelli intellettivi ai limiti inferiori della norma) è necessario accompagnare un training specifico su alcune abilità scolastiche (lettura, scrittura, soluzione di problemi aritmetici, comprensione del testo, studio). Non si tratta semplicemente di fare lezioni di ripasso ma di proporre modalità alternative per affrontare compiti cognitivi che per il bambino sono di difficile esecuzione. In ambito psicopedagogico ci sono numerose proposte di training riabilitativi su specifici aspetti cognitivi che causano ritardi di apprendimento scolastico.

Anche le caratteristiche genitoriali determinano la tipologia di intervento multimodale. Spesso i familiari presentano problemi relazionali non direttamente conseguenti alle difficoltà create dal figlio ADHD, in questo caso non è opportuno confondere il parent training con una terapia familiare: il primo mira esclusivamente a fornire ai genitori gli strumenti per la gestione e l'educazione del

bambino, la seconda, invece, può prendere in esame tutte le problematiche derivanti da un rapporto coniugale conflittuale. Il grado di coinvolgimento dei genitori nel trattamento dei bambini con ADHD dipende anche dal livello di comprensione: genitori di basso livello socio-culturale non riusciranno ad usufruire pienamente di un parent training; perciò diventa molto più utile lavorare più direttamente con la scuola, ed eventualmente con il ragazzo, se anch'egli non presenta livelli intellettivi ai limiti inferiori della norma. Proprio nei casi in cui la famiglia non ha le risorse per usufruire di un intervento psico-educativo, l'uso dei farmaci può essere di notevole aiuto, visto che questi richiedono una partecipazione ridotta della famiglia, dal punto di vista psicologico.

Come già accennato, anche la scuola ha un ruolo fondamentale in questo processo terapeutico; molto spesso insegnanti comprensivi e sensibili sono in grado di favorire un buon esito del trattamento. Il terapeuta deve essere in grado di riconoscere la qualità di questo rapporto e lavorare sensibilmente per fare in modo che si evitino reciproche colpevolizzazioni tra insegnanti e genitori e si strutturi almeno un clima di collaborazione e reciproco rispetto. Nel caso in cui quest'obiettivo sembra molto difficile da raggiungere è necessario considerare la possibilità di fare riunioni con la contemporanea presenza dei genitori e degli insegnanti, al fine di stabilire e concordare obiettivi comuni, prima di procedere con interventi specifici.

5.2 Terapie Farmacologiche

I farmaci registrati in Italia per la terapia farmacologica dell'ADHD sono il ***Metilfenidato*** somministrato in base al peso corporeo, mediamente 0,3-0,6 mg/kg/dose in due – tre dosi die, e l'***Atomoxetina*** somministrata in base al peso corporeo, mediamente 1.2 mg/kg/dose in singola dose giornaliera (raramente in due dosi dimezzate).
Il farmaco di scelta è il Metilfenidato somministrato in base al peso corporeo, mediamente 0,3-0,6 mg/kg/dose in due – tre dosi die.

5.2.1 Farmacologia clinica del metilfenidato

Il metilfenidato, appartiene alla classe degli psicostimolanti, e è uno dei farmaci attivi sul Sistema Nervoso Centrale maggiormente studiati ed utilizzati in età evolutiva. E' considerato a tuttoggi la terapia farmacologia di riferimento per bambini, adolescenti ed adulti con ADHD. Tutti gli psicostimolanti inibiscono la ricattura (reuptake) sinaptica delle monoamine bloccando il trasportatore presinaptico; alcuni ne stimolano anche il rilascio dalle terminazioni sinaptiche.

Meccanismi d'azione.

1. Blocco del reuptake delle monoamine. A differenza dell'amfetamina, il metilfenidato inibisce in maniera specifica i trasportatori sinaptici per la dopamina (DAT) e la noradrenalina e, come la cocaina, presenta minimi effetti sul rilascio sinaptico di monamine e sui meccanismi d'accumulo e rilascio dalle vescicole sinaptiche. Il metilfenidato tende a rimanere legato al DAT più a lungo (ore anziché di minuti) rispetto alla cocaina: tale meccanismo e' stato invocato per spiegare la minore potenzialità di dipendenza tra i due farmaci (vedi oltre). Si e' comunemente ritenuto che il metilfendato, come la cocaina e differentemente dall'amfetamina, mostrasse una maggiore affinità per il sistema dopaminergico rispetto al sistema noradrenergico. Studi recenti, condotti nell'animale da esperimento utilizzando tecniche di microdialisi cerebrale, hanno dimostrato che, in alcune aree cerebrali quali l'ippocampo, il metilfenidato a basse dosi (inefficaci a modulare la funzione dopaminergica nel nucleo accumbens) e' in grado di modulare i livelli extraneuronali di noradrenalina. A dosi terapeutiche il metilfenidato e la destroamfetamina, non mostrano pressoché alcun effetto sul sistema serotoninergico. Il metlfenidato, a differenza dell' amfetamina, non e' in grado di inibire l'attività' delle monoaminossidasi (MAO), principali enzimi catabolici per le monoamine, non aumentando quindi i livelli sinaptici di neurotrasmettitore.

2. Modulazione dei livelli sinaptici di dopamina. Fisiologicamente il rilascio di dopamina nello spazio sinaptico avviene sia in maniera pulsatile o "fasica" durante l'impulso nervoso che in maniera "tonica", non-pulsatile durante l'intervallo tra impulsi nervosi. I livelli extracellulari di dopamina sono regolati inoltre dalla ricattura della dopamina mendiante DAT e dai recettori presinaptici (autorecettori) che, quando stimolati, bloccano l'ulteriore rilascio della dopamina da parte del neurone. Il rapido aumento dei livelli di dopamina extracellulari determinato dal rilascio fasico correlato all'impulso nervoso viene

controbilanciato attraverso tre meccanismi: a) rapida diffusione della dopamina dalla spazio sinaptico (e successiva degradazione da parte di MAO e COMPT extra neuronali), b) ricattura della dopamina da pare del DAT situato sulla membrana presinaptica, c) inibizione dell'ulteriore rilascio dovuto all'azione della dopamina sull'autorecettore.

Basse dosi di psicostimolanti sono in grado di aumentare i livelli tonici di dopamina bloccando la ricattura del neurotrasmettitore mediato da DAT. Durante il rilascio fasico impulso-dipendente, la persistenza di livelli elevati di dopamina dovuti Il blocco del DAT fa si che si attivino gli autorecettori presinaptici impedendo un ulteriore rilascio. La differenza tra livelli di dopamina basali e quelli misurabili nei millisecondi successivi allo stimolo nervoso risulta di circa 60 volte negli animali di controllo (4 vs 250mM) ma solo di 20 volte negli animali trattati con basse dosi (0.5 mg/kg) di amfetamina (25 vs 500mM). L'effetto comportamentale netto, dovuto a tale differenza, e' quindi una diminuzione dell'attività' motoria e piuttosto che un aumento. Animali da laboratorio in cui è disunita la sintesi di DAT di circa l'80% di animali (knock-down per il DAT) mostrano livelli extracellulari di dopamina più elevati, normale attività motoria in ambiente conosciuto ma iperattivita' motoria e deficit dell'adattamento (mancata diminuzione dell'attività' motoria per esplorare l'ambiente) in ambienti nuovi e sconosciuti. In questi animali la somministrazione di psicosimolanti (amfetamina) e'in grado di diminuire l'iperattivita' motoria: tale effetto permane anche a dosi che provocano iperattivita' e stereotipe negli animali di controllo. Ciò indica che psicostimolanti possono modulare un sistema neurotrasmettitoriale in maniera pressoché opposta a seconda dello stato funzionale del sistema. Sono in pratica in grado di attivare un sistema ipofunzionante e di deprimerlo quando risulti iperfunzionante.

3. Effetti sulle funzioni esecutive. Negli ultimi 10 anni numerosi studi neuropsicologici e di neuroimaging hanno permesso di definire le caratteristiche anatomiche e funzionali dei circuiti neuronali dell'attenzione che possono essere suddivisi in tre sottosistemi: di allerta, di orientamento e di controllo esecutivo. Il sistema di controllo esecutivo coordina le risposte multiple e specifiche necessarie per identificare la presenza di un obbiettivo, e dirigere le azioni necessarie al suo raggiungimento, attivando e inibendo specifiche attività mentali, ordinando risposte multiple e verificandone l'appropriatezza per il raggiungimento dell'obbiettivo stesso. Il sistema di controllo esecutivo e' localizzato in diverse aree della corteccia prefrontale, nella circonvoluzione anteriore del cingolo e comprende i nuclei della base: permette di programmare ed eseguire comportamenti indipendenti e finalizzati. Modulandoli sulla base del "quando" e "se" , piuttosto che sul "che cosa" o "come". Le catecolamine modulano le funzioni di tutti questi sistemi: nell'animale da laboratorio sia dopamina che noradrenalina diminuiscono l'attività' spontanea dei neuroni della corteccia frontale e la risposta a nuovi stimolazioni aspecifiche, aumentando la capacità di risposta a stimoli specifici. Nella corteccia prefrontale gli effetti della stimolazione sia noradrenergica (attivazione dei recettori alpha 1) che dopaminergica (attivazione dei recettori D1, ed in parte dei D2) mostrano un andamento a "U rovesciata". Sia una stimolazione molto bassa che una troppo elevata (come ad esempio quella noradrenergica durante lo stress intenso) compromettono la modulazione dell'attenzione sostenuta,

della inibizione delle risposte automatiche e più in generale della memoria di lavoro. La capacita degli psicostimolanti di attivare sistemi catecolaminergici ipofunzionanti, inibendo, al contrario, sistemi iperfunzionanti spiegherebbe come tali farmaci possono modulare le capacità di attenzione, autoregolazione e memoria di lavoro in individui in cui tali funzioni siano compromesse come i bambini adolescenti ed adulti con ADHD, indipendentemente dal sottotipo clinico e dalle cause che abbiano determinato il disturbo.

5.2.3 Farmacocinetica del Metilfenidato.

1. Assorbimento ed emivita. L'assorbimento gastrointestinale del metilfenidato, e' rapido e pressoché completo. La somministrazione orale di metilfenidato induce un picco plasmatico dopo una-due ore con emivita di eliminazione di 3-6 ore: il farmaco inizia a mostrare la sua attività clinica dopo circa mezz'ora dalla somministrazione orale, raggiunge il picco di attività dopo un'ora, per una durata terapeutica dura circa 2-5 ore. Il metilfenidato viene quindi solitamente somministrato 2-3 volte al giorno. Esiste peraltro un a notevole variabilità di risposta clinica tra i singoli individui e l'efficacia non appare correlata con i livelli plasmatici del farmaco.

2. Metabolismo. Il metilfenidato presenta invece un rilevante metabolismo epatico (effetto di primo passaggio) dove viene idrolizzato a livello epatico prima di raggiungere il circolo. La maggior parte del farmaco viene de-esterificato ad acido ritalinico ed in misura minore metabolizzato a paraidrossi-metilfenidato. Il significativo effetto di primo passaggio spiega perché la somministrazione parenterale (endovenosa o inalatoria) modifica significativamente gli effetti clinici del farmaco che divengono simili a quelli della cocaina. Non sono state messe in evidenza interazioni tra amfetamina o metilfenidato ed i farmaci che interferiscono con il sistema degli enzimi microsomiali epatici quali gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina.

3. Enantiomeri

Il metilfenidato e' una amina secondaria con due atomi di carbonio asimmetrici. Può quindi esistere in quattro forme isomeriche: d-treo, l-treo, d-eritro e l-eritr. Inizialmente il metilfenidato in commercio era costituito per l'80% da dl-eritro e per il 20 % da dl-treo. Poiché solo gli isomeri treo sono attivi, le preparazioni attualmente in commercio non contengono più forme eritro- responsabili invece degli effetti cardiovascolari. Poiché il metilfenidato subisce un intenso metabolismo al primo passaggio epatico, i derivati idrossilati potrebbero presentare una significativa stereospecificita' nel modulare sia efficacia clinica che gli effetti indesiderati. Nel ratto l'isomero d-treo risulta più potente rispetto alla forma l-treo nell'indurre iperattivita'motoria e inibizione del reuptake di dopamina e noradrenalina. Recentemente e' stata presentata alla Food and Drug Administration degli Stati Uniti la richiesta di autorizzazione alla commercializzazione di una preparazione di d-treo metilfenidato. Studi preliminari indicano che tale preparazione mostra una durata d'azione di 8-12 ore e non presenta effetto – rebound da fine dose.

4. Effetti collaterali e controindicazioni degli psicostimolanti

Gli effetti collaterali associati all'uso del metilfenidato sono comuni a tutti gli psicostimolanti e sono in genere modesti e facilmente gestibili. I più comuni sono diminuzione di appetito, insonnia ed epigastralgie: l'insonnia può essere prevenuta evitando le somministrazioni serali, la mancanza di appetito e i disturbi gastrointestinali somministrando il farmaco dopo i pasti. Quando il farmaco è somministrato correttamente, perdita di peso o ritardo dell'accrescimento, cefalea e dolori addominali sono rari, temporanei e raramente impongono la modifica o la sospensione della terapia. Il ritardo della crescita (sia in peso che in altezza), rilevabile in alcuni soggetti, è generalmente considerato come temporaneo, nella gran parte dei casi. Recenti studi di decorso suggeriscono, però, differenze significative nelle curve di crescita di bambini ADHD trattati con psicostimolanti per almeno 24 mesi rispetto a quelli che non avevano mai assunto psicostimolanti, suggerendo l'opportunità di un attento controllo degli indici di crescita dei bambini in terapia protratta con metilfenidato. Gli psicostimolanti possono anche indurre o peggiorare movimenti involontari, tic ed idee ossessive: occorre peraltro considerare che in numerosi studi l'incidenza d'insonnia e tic non e' risultata superiore a quella riscontrata con placebo.

Il metilfenidato può indurre palpitazioni, aritmie, cianosi, tachicardia. Sono stati riportati alcuni casi di arterite cerebrale (Thomall 2006; Schteinschnaider 2000; Trugman 1988) e sette casi documentati di morte improvvisa in bambini che assumevano metilfenidato (FDA 2005) pari a 1 su 10 milioni di prescrizioni (prevalenza non significativamente diversa da quella della morte improvvisa spontanea). Poiché nei casi di morte improvvisa da amfetamina sono state riportate concomitanti anomalie strutturali del sistema cardiovascolare (es. origine anomala o stenosi congenita dell'arteria coronarica, ipertrofia valvolare o miocardica) ovvero storia familiare di aritmie ventricolari, un'attenta raccolta anamnestica comprendete storia familiare di patologia cardiovascolare precoce o episodi sincopali durante esercizio fisico (nel caso consultare il cardiologo!), dovrebbe sempre precedere la prescrizione degli psicostimolanti. L'ECG deve essere eseguito prima dell'inizio della terapia farmacologica per escludere alterazioni del tracciato clinicamente silenti.

Gli psicostimolanti possono indurre variazioni rapide del tono dell'umore (disforia) con aumento o diminuzione dell'eloquio, ansia, irritabilità, talvolta appiattimento affettivo. Questi sintomi sono più frequenti negli adulti che assumono psicostimolanti; nei bambini, dosi elevate di farmaco possono indurre, paradossalmente, sedazione e diminuzione delle capacità d'apprendimento. Occorre peraltro considerare che tale bassa incidenza di effetti collaterali emerge da studi a breve termine anche se su un elevato numero complessivo di bambini: gli studi di tossicità a lungo termine (anni) sono ancora limitati.

5. Tossicologia

Studi di tossicità animale hanno mostrato come alte dosi di stimolanti (25 mg/kg di amfetamine s.c. nel ratto vs 0.3- 0.5 mg/kg nel bambino) possono indurre alterazioni dei terminali serotoninergici e dopaminergici in aree specifiche del Sistema Nervoso Centrale. Altre evidenze mostrano che, almeno negli animali adulti, tali alterazioni sono rapidamente reversibili. Recentemente e' stato dimostrato che dosi simili a quelle utilizzate in clinica (2 mg/kg) di metilfenidato somministrate per lungo tempo per via orale possono causare in animali molto giovani (prepuberi), ma non in animali adulti, una diminuzione persistente (mesi) e selettiva della densità dei DAT a livello striatale. Il significato clinico di questo dato e' ancora controverso.

Altri studi mostrano che dosi elevate (oltre 40mg/kg per due anni) di metilfenidato possono indurre tumori epatici nei roditori (Dunnick & Hailey 1995), ma tale evenienza non e' mai stata riferita nell'uomo. Il NIH Consensus Statement sull'ADHD suggerisce cautela nell'uso di dosi estremamente alte di psicostimolanti indicando peraltro che dosi circa trenta volte superiori a quelle utilizzate nei bambini (intossicazione grave) potrebbero produrre tali effetti tossici (NIH 1998).

6. Potenziale d'abuso

Nei bambini, gli effetti terapeutici degli psicostimolanti non diminuiscono con l'uso prolungato, l'abuso e la dipendenza sono praticamente inesistenti. Ciononostante, il numero elevato di bambini ed adolescenti con ADHD che assumono psicostimolanti per periodi prolungati ha stimolato numerosi studi per verificarne, nell'animale da esperimento, il potenziale di abuso.

Nei roditori, una delle conseguenze della somministrazione ripetuta di sostanze amfetamino-simili e' costituito dall'incremento di alcuni comportamenti indotti da stimolanti (attività motoria, attività esploratoria anche in ambiente conosciuto, stereotipie) in risposta a somministrazioni ripetute. Tale aumento, che tende a persistere anche dopo periodi prolungati di astinenza, viene definito sensibilizzazione comportamentale ed e' stato suggerito che tale processo possa essere implicato nello sviluppo della dipendenza. Lo sviluppo della *sensibilizzazione comportamentale* e' stato estensivamente dimostrato per somministrazioni di dosi medio-alte di amfetamina e cocaina; al contrario pochi studi hanno misurato gli effetti di somministrazioni ripetute di metilfenidato ed i risultati di questi studi appaiono controversi.

La comparsa della sensibilizzazione da metilfenidato appare modulata da diversi fattori quali le dosi del farmaco, la via di somministrazione (orale o parenterale: si veda il paragrafo sul metabolismo), il pattern e la durata delle somministrazione, il contesto ambientale in cui la somministrazione avviene: gabbia abituale o ambiente sconosciuto (open-field), stato di attività dell'animale (es. correlata al ciclo luce o buio). Somministrazioni parenterali ripetute di basse dosi di metilfenidato (0.5 mg/kg) possono indurre nel ratto sensibilizzazione comportamentale cui corrisponde un aumento significativo di release di noradrenalina nell'ippocampo (ma nessuna modificazione dei livelli extacellulari di dopamina

nell'accumbens): tali effetti sono stati misurati in animali adulti, mentre non esistono studi che utilizzino la somministrazione orale in animali molto giovani.

L'estrapolazione di questi dati all'uomo, e al bambino in particolare, e' difficile: esistono pochissimi studi su animali molto giovani e nessuno sui fenomeni di sensibilizzazione comportamentale in modelli animali di ADHD. Sebbene sia metilfenidato che cocaina bloccano il trasportatore per la dopamina ed il metilfenidato risulti più potente della cocaina in tale azione farmacologia, studi effettuati nell'uomo mediante Tomografia ad Emissione di Positroni (PET), mostrano importanti differenze farmacocinetiche e farmacodinamiche tra i due composti: quando il metilfenidato viene assunto con dosi e modalità (via orale) "terapeutiche" presenta una cinetica marcatamente differente da cocaina ed amfetamina assunte per via parenterale e mostra minore o nessuna capacità di indurre euforia con potenziale d'abuso significativamente inferiore (Volkow & Swanson 2003). Esistono alcune evidenze (rapporti di polizia) che modeste quantità di metilfenidato possono essere utilizzate in maniera illecita (per via parenterale), ma i tassi di uso illegale di metilfenidato sono molto bassi.

Una metanalisi dei dati di letteratura a tutt'oggi disponibili, indica che, indipendentemente dall'eventuale sensibilizzazione al metilfenidato, l'esposizione precoce al trattamento farmacologico di bambini con ADHD, piuttosto che favorire, previene l'abuso di sostanze psicotrope in adolescenza o in giovane età adulta (Odd Ratio 1.9; Wilens et al. 2003). Possibili meccanismi di tale effetto protettivo includono: riduzione dei sintomi dell'ADHD, sopratutto dell'impulsività, miglioramento del rendimento scolastico e delle relazioni con coetanei e adulti di riferimento, possibile riduzione della evoluzione verso il disturbo di condotta e successivamente verso il disturbo antisociale di personalità (Taylor et al. 2004).

5.2.4 Farmacologia clinica dell'atomoxetina

Meccanismo d'azione: Blocco selettivo del reuptake della noradrenalina

L'Atomoxetina, è un inibitore selettivo della ricaptazione della noradrenalina a livello presinaptico, con minima attività sui trasportatori di altre monoamine quali dopamina o serotonina.

Poiché in corteccia cerebrale, ma non nello striato né nell'accumbens la dopamina viene ricatturata anche, se non principalmente, dal trasportatore per la noradrenalina (Carboni et al. 1990 Moron et al. J neuroscience 2002), il blocco del trasportatore della noradrenalina induce, in corteccia ma non in altre aree cerebrali, un aumento dei livelli extracellulari di sia di noradrenalina che di dopamina (Bymaster et al. 2002, Swanson et al. 2006). Ciò comporta una modulazione delle funzioni cognitive della corteccia prefronatale ma nessuna interferenza apparente con i sistemi dopaminergici mesolimbici (n. accumbens) con conseguente assenza di potenziale d'abuso, né con quelli mesostriatali, con assenza di interferenza sui meccanismi di regolazione del movimento involontario.

Farmacocinetica

1. Assorbimento

L'atomoxetina è assorbita rapidamente dopo somministrazione orale ed il cibo influisce poco su tale assorbimento. La concentrazione plasmatica massima di farmaco è raggiunta dopo 1-2 ore, con un'emivita plasmatica di eliminazione di circa 5 ore. Malgrado tale breve emivita plasmatica, il farmaco esercita effetti clinici prolungati nell'arco delle 24 ore, per cui è possibile ricorrere ad un'unica somministrazione giornaliera. Dopo somministrazione ripetuta di una singola dose giornaliera e' stata misurata una persistente diminuzione dei livelli plasmatici del principale metabolita cerebrale della noradrenalina (Didirossi fenilglicole, DHPG): indicando che la ricattura della noradrenaliina e quindi il suo metabolismo intraneuronale rimangono inibiti più a lungo della persistenza del farmaco nel plasma (Biek et al. 2005), permettendo un'unica somministrazione giornaliera.

2. Metabolismo

L'Atomoxetina si lega per il 98% alle proteine plasmatiche, ed è metabolizzata nel fegato dal citocromo P450 2D6. In caso di somministrazione contemporanea di atomoxetina con inibitori del CYP2D6, come fluoxetina, paroxetina o chinidina, il catabolismo del farmaco è più lento. Una frazione della popolazione, costituita dal 7% dei Caucasici e dal 2% degli Afro-Americani, sono caratterizzati da isoforme meno efficienti del citocromo P450 2D6 (metabolizzatori lenti). Nei metabolizzatori lenti, l'emivita di atomoxetina può arrivare a circa 20 ore, producendo picchi di concentrazione di farmaco fino a 5 volte maggiori. Sebbene di norma, a parità di dose assunta, nei metabolizzatori lenti non siano stati osservati maggiori effetti indesiderati rispetto ai metabolizzatori rapidi, particolare attenzione deve essere prestata all'associazione con altri farmaci inibitori del CYP2D6. Il principale metabolita ossidativo di atomoxetina è rappresentato da 4-idrossi-atomoxetina, che viene glucuronidata. Questo metabolita inibisce con la stessa potenza dell'atomoxetina il trasportatore della noradrenalina, ma è presente in concentrazioni molto basse nel plasma (1% della concentrazione di atomoxetina nei metabolizzatori rapidi e 0,1% della concentrazione di atomoxetina nei metabolizzatori lenti). L'Atomoxetina viene escreta principalmente come 4-idrossi-atomoxetina-*O*-glucuronide, fondamentalmente con le urine (oltre l'80% della dose) e, in minor proporzione, nelle feci (meno del 17% della dose). Meno del 3% della dose di atomoxetina viene escreta in forma immodificata (Suer et al. 2005)

1. Risposta clinica

L'efficacia di atomoxetina sui sintomi dell'ADHD è stata esaminata in numerosi studi clinici che hanno coinvolto più di 6000 pazienti (circa 5000 erano bambini e adolescenti). Complessivamente, tutti gli studi clinici hanno fornito l'evidenza dell'efficacia di atomoxetina, somministrata 1 o 2 volte al giorno, nel trattamento dell'ADHD. Il trattamento con atomoxetina è risultato associato ad un significativo miglioramento non solo dei sintomi cardine del disturbo ma anche del funzionamento familiare, scolastico e sociale. Ai fini della registrazione in Nord America, l'efficacia di atomoxetina sui sintomi

cardine dell'ADHD è stata dimostrata in 6 trial registrativi, randomizzati, a gruppi paralleli, in doppio-cieco verso placebo, in cui sono stati arruolati più di 1000 bambini e/o adolescenti (28, 31, 33, 34). Tutti e sei gli studi di efficacia presentavano un disegno simile, con durata di trattamento, compresa tra 6 e 9 settimane, con dosi (tra 0.5 e 2 mg/kg/die) e modalità di somministrazione (una o due volte al giorno) del farmaco variabili.

2. Azione a lungo termine e opportunità di interruzione della terapia dopo un anno

Uno studio in doppio cieco su 604 bambini ed adolescenti, di età compresa tra 6 e 15 anni, condotto dall'Azienda e presentato nel dossier di registrazione, (Michelson et al. 2004) ha evidenziato che l'atomoxetina è statisticamente superiore al placebo nel miglioramento del quadro clinico e nel prevenire le recidive a 12 e 18 mesi (Buitelaar et al. 2007). In base a questi dati è possibile che molti pazienti cui sia stata somministrata atomoxetina per un anno con buoni risultati possano consolidare nel tempo tali benifici e godere di un periodo prolungato di sospensione della terapia farmacologica.

3. Risposta in presenza di comorbidità

In presenza di comorbidità, l'atomoxetina oltre che migliorare i sintomi di ADHD, migliora i sintomi d'ansia, sebbene con un effect size minore (0.50) di quello misurabile sui sintomi di ADHD, senza peggiorare sintomi depressivi (Kratochvil et al. 2005) od i tic vocali o motori (Allen et al. 2005) eventualmente associati; il miglioramento degli eventuali sintomi di oppositvità/ provocatorietà osservabile in corso di terapia con Atomoxetina appare correlato con la magnitudine degli effetti clinici sull'ADHD (Hazell 2006; Biederman 2007).

Titolazione della dose e modalità di somministrazione

La somministrazione di atomoxetina viene iniziata al dosaggio di 0,5 mg/kg/die. Tale dose dovrebbe essere mantenuta per 7 giorni, prima di essere aumentata progressivamente in funzione della risposta clinica e della tollerabilità. La dose di mantenimento consigliata è di circa 1,2 mg/kg/die (in base al peso del paziente e ai dosaggi di atomoxetina disponibili). Efficacia e sicurezza dell'atomoxetina sono state valutate in modo sistematico fino a dosi totali giornaliere di 1,8 mg/kg/die (Michelson et al. 2001).

Per quanto esista una variabilità individuale nel tempo di risposta al trattamento, generalmente l'effetto terapeutico di atomoxetina si manifesta appieno a partire dalla 4ª settimana di trattamento. Durante il primo mese, infatti, si assiste ad una riduzione dei sintomi che diviene ancora più evidente nelle settimane successive. E' ipotizzabile che questa gradualità nel manifestarsi dell'effetto del farmaco, che tende a rafforzarsi progressivamente, sia dovuta al sommarsi di un'azione immediata legata a variazioni neurotrasmettitoriali a livello sinaptico, e di un'azione più lenta, che si sviluppa nel tempo, sulla regolazione recettoriale. E' quindi importante che il medico spieghi al paziente e ai suoi familiari che, a differenza del metilfenidato, l'effetto di atomoxetina si manifesta in maniera graduale e

progressiva e che è necessario aspettare uno-due mesi per una valutazione attendibile e definitiva della risposta.

Tollerabilità e sicurezza

La sicurezza a breve e a lungo termine e la tollerabilità di atomoxetina, sono stati valutati, nell'ambito degli studi clinici su 3294 bambini e adolescenti con ADHD, con più di 1700 soggetti trattati per almeno 6 mesi, 1200 trattati per almeno 1 anno e 425 trattati per più di 2 anni. La maggior parte dei pazienti è stata trattata con una dose totale quotidiana che variava da 1.2 a 2.0 mg/kg/die. Un numero basso, ma significativamente maggiore di pazienti trattati con atomoxetina (4.1%), rispetto a quelli trattati con placebo (1.2%), ha abbandonato il trattamento per la comparsa di eventi avversi. Il tasso d'interruzione dovuto alla comparsa di eventi avversi era sovrapponibile nei pazienti che assumevano il farmaco due volte al giorno (3.8%) e in quelli che lo assumevano in monosomministrazione (4.4%), nei pazienti con meno di 12 anni (6.0%), e in quelli con più di 12 anni (6.1%). Una medesima tipologia e gravità di eventi avversi è stata osservata in tutti gli studi pediatrici. Gli eventi avversi più comuni nei pazienti che assumevano atomoxetina rispetto a quelli che assumevano il placebo, comprendevano:

- Disturbi gastrointestinali. Nausea e vomito possono verificarsi all'inizio del trattamento. Si tratta, in genere, di effetti di entità lieve o moderata, di breve durata e che raramente sono stati causa di interruzione del trattamento durante gli studi clinici (Michelson et al. 2002).
- Riduzione dell'appetito e calo ponderale. Una percentuale di pazienti variabile, oscillante tra il 7 ed il 24% secondo gli studi, riferisce una riduzione dell'appetito all'inizio del trattamento con atomoxetina, rispetto al 6-7% dei pazienti trattati con placebo (Kelsey et al. 2004; Michelson et al. 2001, 2002; Weiss et al. 2005). L'effetto anoressizzante raggiunge il suo picco quando la dose viene incrementata, per poi diminuire con il tempo. La riduzione dell'appetito si associa ad un lieve calo ponderale che tende a limitarsi nel tempo. Gli effetti sull'appetito e sul peso sono dose-dipendenti.
- Sonnolenza ed astenia. Questi effetti indesiderati sono stati riportati da Michelson et al. (2002) nel 10,6% dei pazienti trattati e da Kelsey et al. (2004) nel 14,5% e nel 9,9%, rispettivamente. Weiss et al.(2005) hanno riferito sonnolenza nel 17% dei pazienti trattati.
- Effetti cardiovascolari. Il trattamento con atomoxetina è stato associato ad un aumento statisticamente significativo ma transitorio e non clinicamente rilevante della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca. In particolare, negli studi pediatrici controllati con placebo, i pazienti trattati con atomoxetina hanno evidenziato un incremento medio della frequenza cardiaca di circa 6 battiti/minuto ed un incremento medio della pressione sistolica e diastolica di circa 2 mm Hg rispetto al placebo. Effetti analoghi sulla pressione arteriosa e la frequenza cardiaca sono stati osservati nello studio di comparazione con metilfenidato, nel gruppo di soggetti trattati con tale

farmaco. Non sono state osservate aritmie durante il trattamento con atomoxetina (Wernicke et al. 2002).

- Nei metabolizzatori lenti si verificano in genere aumenti lievemente maggiori della frequenza cardiaca e cali ponderali lievemente più marcati, ma non hanno una significatività clinica rispetto ai metabolizzatori rapidi (Wernicke et al. 2002). L'effetto anoressizzante e la sonnolenza legata al trattamento possono essere limitati diminuendo la dose, somministrando il farmaco in dosi suddivise o dopo un pasto completo, oppure somministrando il farmaco la sera.

L'osservazione di pazienti inclusi in studi clinici di durata superiore a due anni indica che gli effetti collaterali riportati più frequentemente negli studi a lungo termine sono analoghi a quelli osservati negli studi in acuto e la loro incidenza tende a ridursi marcatamente dopo i primi tre mesi di trattamento.

Potenziale d'abuso

L'atomoxetina non modifica la funzione dopaminergica livello del nucleo accumbens, suggerendo l'assenza di potenziale d'abuso. Ciò e' stato confermato mediante studi sia su primati non umani che su consumatori non dipendenti di stimolanti. Primati non umani, cui era stato insegnato a scegliere tra acquisizione di cibo mediante leva e somministrazione endovenosa di farmaco (cocaina, metilfenidato, amfetamina, atomoxetine, desomopramina o soluzione fisiologica), preferivano il cibo ad atomoxetina o desimipramina, ma non agli psicostimolanti (Gasior et al. 2005). Soggetti umani abituati a riconoscere gli effetti degli psicotimolanti senza essere dipendenti, erano in grado dopo somministrazione orale in doppio cieco di riconoscere gli effetti attivanti di metilfenidato ed amfetamina, senza riportarli dopo assunzione di triazolam o atomoxetina (Lile et al. 2006).

Per un confronto dettagliato tra le diverse opzioni di terapia farmacologica possono essere utili sia le linee guida del *National Institute for Clinical Excellence* (NICE 2006; www.nice.org.uk) del Servizio Sanitario Pubblico Inglese (NHS) che le più recenti linee guida europee (Banachewski et al. 2006). Utili per l'inquadramento e la gestione del bambino con ADHD le linee guida dello Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/52/index.html.

Effetti indesiderati rari, ma potenzialmente gravi, dell' atomoxetina

Dopo l'immissione in commercio di atomoxetine nel Regno Unito (2004), l'ente regolatorio britannico (*Medicines and Health Care Products Regulatory Agency*- MHRA) ha raccolto le segnalazioni spontanee di eventi avversi manifestatisi in persone che avevano assunto atomoxetina e le ha confrontate con le informazioni disponibili anche da altre fonti (FDA degli Stati Uniti e l'Ente Regolatorio Canadese-).

Sulla base delle segnalazioni spontanee all'MHRA, oltre i più comuni eventi avversi segnalati per metilfenidato (nausea, vomito, cefalea, irritabilità e aggressività) per l'atomoxetina sono stati evidenziati anche : aritmie cardiache, insufficienza epatica acuta, convulsioni e ideazione suicidaria. Poiché al momento della immissione in commercio degli stimolanti i rischi dei farmaci erano stati monitorati con minor rigore rispetto alle pratiche attuali, tali eventi avversi hanno indicato l'opportunità di riconsiderare la tollerabilità anche degli stimolanti, soprattutto rispetto agli eventi avversi rari ma potenzialmente gravi sopra indicati.

1.Convulsioni.

Sebbene nessun dato degli studi pre-clinici, né alcuna evidenza ricavabile dagli studi clinici (dai quali erano però stati esclusi i soggetti con epilessia) suggerisse la possibilità di tale evento avverso, le convulsioni di natura epilettica sono state l'evento avverso serio riportato con maggiore frequenza (200 segnalazioni su un totale di 2.2. milioni di soggetti trattati). Sebbene molti dei casi riportati avevano precedentemente riferito convulsioni o assumevano farmaci potenzialmente epilettogeni, in 4 casi l'assunzione di atomoxetine era correlabile all'evento. E' peraltro possibile che poiché la diminuzione della soglia epilettogena e' riportata tra le caratteristiche degli stimolanti individui predisposti siano stati trattati con atomoxetina.

Sia per l'atomoxetina che per il metilfenidato appare quindi di particolare importanza un'accurata anamnesi, prima della prescrizione ed una particolare attenzione nel monitoraggio soprattutto sei soggetti con possibile predisposizione all'epilessia. Tali farmaci non dovrebbero essere prescritti in presenza di epilessia instabile.

2. Effetti cardiovascolari

L'atomoxetina può indurre lieve aumento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca che andrebbero monitorate nel corso della terapia. L'MHRA ha ricevuto segnalazioni di un prolungamento del tratto QT dell'ECG, non tali da permettere di stabilire un legame con l'assunzione del farmaco: appare peraltro opportuna particolare attenzione in caso di somministrazione contemporanea di farmaci che possano inibire il citocromo P 450 2D6 (es. fluoxetina). Tuttavia, come per tutti gli psicostimolanti è necessaria un'attenta valutazione anche anamnestica della storia cardiovascolare del paziente prima di intraprendere la terapia e un controllo della funzionalità cardiovascolare durante la cura.

Un'attenta raccolta anamnestica comprendente storia familiare di patologia cardiovascolare precoce o episodi sincopali durante esercizio fisico (nel caso consultare il cardiologo!), deve precedere la prescrizione di entrambe le classi di farmaci. L'ECG deve essere eseguito prima dell'inizio della terapia farmacologica per escludere alterazioni del tracciato clinicamente silenti.

3. Tossicità epatica.

Nel 2004 sono stati riportati 2 casi di grave tossicità epatica acuta, risoltasi dopo la sospensione ma ricomparsa, in un caso, dopo ri-somministrazione. La revisione di tutti gli eventi avversi riportati nei trenta mesi successive (nessun nuovo caso), indica che tali eventi, potenzialmente gravi, sono rari e di natura idiosincrasica (verosimilmente auto-immune), senza nessuna apparente correlazione con la durata della assunzione o la dose del farmaco. E' da tempo nota la possibile moderata tossicità epatica degli psicostimolanti.

4. Ideazione suicidaria

Negli ultimi anni, l'FDA ha messo a punto specifiche metodiche per valutare i comportamenti suicidari indotti da farmaci nel corso degli studi clinici, basate sulla ricerca automatica di parole riportate nelle schede cliniche degli studi (es. nella sezione "commenti dell'investigatore") riferibili ad comparsa di irritabilità o ideazioni / comportamenti suicidari. In conformità a tale approccio sono stati analizzati 12 studi con atomoxetina controllati con placebo effettuati su bambini ed adolescenti. Tra i 1357 pazienti pediatrici trattati con atomoxetina sono stati identificati 6 casi di eventi correlati a comportamento suicidario (di cui un caso di tentativo di suicidio e cinque casi di ideazione suicidaria); nessuno di tali eventi è stato rilevato nei soggetti che avevano assunto placebo. Questi numeri corrispondono ad una frequenza dello 0,44% nei pazienti trattati con atomoxetina (0.37% riguardo all'ideazione suicidaria e 0.07 per quanto riguarda il tentativo di suicidio). I bambini in cui si sono verificati questi eventi avevano un'età compresa tra 7 e 12 anni. Sebbene nessun caso di suicidio si sia verificato nei pazienti trattati con atomoxetina nel corso di studi clinici, sulla base di tali risultati è stata effettuata, in tutto il mondo, una variazione del foglietto illustrativo e del riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Sono stai riportati al MHRA più di 400 casi di ideazione o comportamento suicidario in bambini ed adolescenti che assumevano atomoxetina: nella maggioranza dei casi i soggetti assumevano anche altri farmaci o venivano riferite altre patologie concomitanti (soprattutto disturbi dell'umore).

Tali segnalazioni non sono state mai raccolte in maniera sistematica per gli psicostimolanti, che verosimilmente potrebbero peggiorare disturbi dell'umore potenzialmente associati, inducendo comportamenti suicidari. E' quindi raccomandabile, una valutazione attenta dello stato psichico del bambino o dell'adolescente sia prima della prescrizione (sia di atomoxetina che di psicostimolanti) che durante il follow-up.

In conformità a quanto sopra riportato, appare evidente che la decisione di intraprendere la terapia farmacologica deve basarsi sulla attenta valutazione dei rischi sia della prescrizione farmacologica (eventi avversi) che della non prescrizione: aggravamento progressivo della psicopatologia in atto con diminuzione significativa delle capacità di inserimento scolastico, lavorativo, familiare e di "funzionamento globale", aggravamento delle eventuali comorbidità, evoluzione sfavorevole verso altra psicopatologia quale disturbo antisociale di personalità o disturbi da abuso di sostanza etc.

Qualora si decida per la prescrizione farmacologica, le ultime Linee Guida Europee (Banachewski et al. 2006) raccomandano:

Prima della prescrizione *sia di* ***Atomoxetina*** *che di* ***metilfenidato:***

-Effettuare accurato esame fisico

-Verificare la possibilità di un'anamnesi personale positiva per epilessia

-Valutazione basale di tutta la possibile psicopatologia (incluso suicidalità)

-Considerare il rischio cardiovascolare:

Cardiopatie strutturali (talvolta difficilmente riferibili o evidenziabili)

Anamnesi familiare positiva per cardiopatia ad esordio precoce

Indagare sempre su possibili sincopi durate esercizio fisico.

Durante il monitoraggio: indagare sulla comparsa di

-Convulsioni

-Irregolarità cardiache (palpitazioni, sincope etc.)

-Segni di danno epatico (es. Sintomi simil-influenzali)

-Irritabilità e ideazione o comportamenti suicidari.

5.2.5 Altre terapie farmacologiche

Gli antidepressivi triciclici, gli SSRIs, gli antipsicotici, i neurolettici, le benzodiazepine e altri farmaci ad azione sul SNC vengono talora utilizzati nella terapia farmacologica di soggetti affetti da ADHD. In genere si tratta di casi di comorbidità in cui è necessario associare agli psicostimolanti, farmaci elettivi per l'ADHD, altre sostanze specifiche per le patologie associate all'ADHD.

5.3 Terapie combinate

Lo studio MTS condotto dal NIH ha dimostrato che i migliori risultati nella terapia dell'ADHD si ottengono con la terapia combinata (psico-comportamentale e farmacologica). Qualora la sola terapia psico-comportamentale non fosse sufficiente per il trattamento della sindrome, andrebbe attuata la terapia combinata, farmacologica e non farmacologica.

Bibliografia

Si riportano i principali lavori scientifici consultati dal Comitato Scientifico del Registro Italiano ADHD nella stesura del presente protocollo

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edn. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994
2. American Academy of Pediatrics. The classification of child and adolescent mental diagnoses in primary care. Diagnostic and statistical manual for primary care (DSM-PC), child and adolescent version. Elk Grove Villane, IL: American Academy of Pediatrics, 1996
3. Green M, Wong M, Atkins D, et al. Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. Council on Scientific Affairs, American Medical Association. Technical Review No.3 (Prepared by Technical Resources International, Inc. under Contract No. 290-94-2024.). Agency for Health Care Policy and Research, AHCPR Publication No. 99-0050. Rockville, MD, 1999.
4. Gallucci F, Bird HR, Berardi C, Gallai V, Pfanner P, Weinberg A. Symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder in an Italian school sample: findings of a pilot study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1993; 32:1051-1058.
5. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision, Vol 3. Geneva; World Health Organization, 1994.
6. Taylor E, Sergeant J, Doepfner M, et al. Clinical guidelines for hyperkinetic disorder. European Society for Child and Adolescent Psychiatry. Eur Child Adolesc Psychiatry 1998; 7:184-200.
7. Lord J, Paisley S. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of methylphenidate for hyperactivity in childhood. London: National Institute for Clinical Excellence, Version 2, August 2000.
8. Swanson JM, Kraemer HC, Hinshaw SP, et al. Clinical relevance of the primary findings of the MTA; success rates based on severity of ADHD and ODD symptoms at the end of treatment. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2001; 40:168-179.
9. MTA Cooperative Group National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD Follow-up: 24 Month Outcomes of Treatment Strategies for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Pediatrics 2004; 113: 754-761.
10. Allen AJ, Kurlan RM, Gilbert DL, Coffey BJ, Linder SL, Lewis DW, Winner PK, Dunn DW, Dure LS, Sallee FR, Milton DR, Mintz MI, Ricardi RK, Erenberg G, Layton LL, Feldman PD, Kelsey DK, Spencer TJ.. Atomoxetine treatment in children and adolescent with ADHD and comorbid tic disorders. Neurology 2005, 65: 1941-49
11. Banaschewski T, Coghill D, Santosh P, Zuddas A, Asherson P, Buitelaar J, Danckaerts M, Dopfner M, Faraone SV, Rothenberger A, Sergeant J, Steinhausen HC, Sonuga-Barke EJ,

Taylor E. Long-acting medications for the hyperkinetic disorders : A systematic review and European treatment guideline. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2006; 15: 476-95.

12. Biederman J, Spencer TJ, Newcorn JH, Gao H, Milton DR, Feldman PD, Witte MM. Effect of comorbid symptoms of oppositional defiant disorder on responses to atomoxetine in children with ADHD: a meta-analysis of controlled clinical trial data. Psychopharmacology. 2007; 190:31-41,
13. Buitelaar JK, Michelson D, Danckaerts M, Gillberg C, Spencer TJ, Zuddas A, Faries DE, Zhang S, Biederman J. A randomized, double-blind study of continuation treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder after 1 year. Biol Psychiatry 2007; 61: 694-9
14. Hazell P, Zhang S, Wolanczyk T, Barton J, Johnson M, Zuddas A, Danckaerts M, Ladikos A, Benn D, Yoran-Hegesh R, Zeiner P, Michelson D. Comorbid ODD and the risk of relapse during 9 months of atomoxetine treatment for ADHD. Eur. Child and Adolescent Psychiatry 2006, 15: 105-110
15. Kaufman J., Birmaher B., Rao U., & Ryan N. (2004). Test K-SADS-PL. Trento: Erickson.
16. Kelsey DK, Sumner CR, Casat CD, et al. Once-daily atomoxetine treatment for children with Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder, including an assessment of evening and morning behavior: A double-blind, placebo-controlled trial. Pediatrics 2004; 114: e1-e8
17. Kratochvil CJ, Newcorn JH, Arnold LE, Duesenberg D, Emslie GJ, Quintana H, Sarkis EH, Wagner KD, Gao HT, Michelson D, Biederman J. Atomoxetine alone or combined with fluoxetine for treating ADHD with comorbid depressive or anxiety symptoms. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2005; 44: 915-924.
18. Lile JA, Stoops WW, Durell TM, Glaser PE, Rush CR. Discriminative-stimulus, self-reported, performance, and cardiovascular effects of atomoxetine in methylphenidate-trained humans. Exp Clin Psychopharmacol. 2006;14: 136-47.
19. Marzocchi G.M. & Cornoldi C. (2000). Una scala di facile uso per l'individuazione di comportamenti problematici dei bambini con deficit di attenzione e iperattività. *Psicologia Clinica dello Sviluppo, 4*, 43-61.
20. Marzocchi GM, Oosterlaan J, De Meo T, Di Pietro M, Pezzica S, Cavolina P, Sergeant J, Zuddas A. Scala di valutazione dei Comportamenti Dirompenti per insegnanti (SCOD-I): validazione e standardizzazione di un questionario per la valutazione dei comportamenti dirompenti a scuola. *Giornale di Neuropsichiatria Età Evolutiva* 2001;21:378–93.
21. Marzocchi GM, Oosterlaan J, De Meo T, Di Pietro M, Pezzica S, Ancilletta B, Sergeant J, Zuddas A. Comportamenti di disattenzione, iperattività e oppositività secondo i genitori: un questionario per la valutazione dei comportamenti dirompenti (SCOD-G) in età evolutiva. *Psichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza* 2003;70:19–28.

22. Michelson D, Faries D, Wernicke J et al. Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized, placebo-controlled, dose-response study. Pediatrics 2001, 108: e83
23. Michelson D, Buitelaar JK, Danckaerts M, et al. Relapse prevention in pediatric patients with ADHD treated with atomoxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Am Acad Chil Adolesc Psychiatry 2004; 43: 896-904
24. Michelson D, Allen AJ, Busner J et al. Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention-deficit/hyperac-tivity disorder: A randomized, placebo-controlled study. Am J Psychiatry 2002, 159: 1896-1901
25. Mugnaini D, Masi G, Brovedani P, Chelazzi C, Matas M, Romagnoli C, Zuddas A Teacher reports of ADHD symptoms in Italian children at the end of first grade. Eur Psychiatry 2006;21:419-426
26. Pelham WE, Gangy EM, Greenslade KE, Milich R. Teacher ratings of DSM-III-R symptoms for the disruptive behavior disorders. *J Am.Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992;31:210–8.
27. Pillow DR, Pelham WE, Hoza B, Molina BSG, Stultz CH. Confirmatory factor analyses examining, attention deficit hyperactivity disorder symptoms and other childhood disruptive behaviors. *J Abnorm Child Psychol* 1998;26:293–309.
28. Sauer JM, Ring BJ, Witcher JW. Clinical pharmacokinetics of atomoxetine. Clin Pharmacokinet. 2005;44(6):571-90
29. Società Italiana di NeuroPsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza SINPIA Linee Guida per il disturbo da deficit attentivo con Iperattività (ADHD) in età evolutiva. I: Diagnosi e la terapia farmacologia (a cura di G.Masi & A:Zuddas) *Giornale di Neuropsichiatria dell'Eta' Evolutiva* 24 (suppl.1) : 41-87:2004
30. E. Taylor, M. Dopfner, J. Sergeant, P. Asherson, T. Banaschewski, J .Buitelaar, D. Coghill, M .Danckaerts, A. Rothenberger, E. Sonuga-Barke, HC. Steinhausen, A. Zuddas. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder - first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 13 (Suppl 1):I-7-I-30, 2004
31. Weiss M, Tannock R, Kratochvil C, et al. A randomized, placebo-controlled study of once-daily atomoxetine in the school setting in children with ADHD. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2005; 44: 647-655
32. Wernicke JF, Kratochvil CJ. Safety profile of atomoxetine in the treatment of children and adolescents with ADHD. J Clin Psychiatry 2002; 63 (Suppl.12): 50-55
33. Zuddas A, Marzocchi GM, Oosterlaan J, Cavolina P, Ancilletta B, Sergeant JA, Factor structure and cultural aspects of Disruptive Behaviour Disorders symptoms in Italian children. *European Psychiatry* 2006; 21: 410-8.
34. Busnelli C., Dall'Aglio E. & Faina P. (1974). Questionario Scala D'ansia per l'Eetà Evolutiva. Firenze: OS.

35. Biancardi A. & Nicoletti C. (2005). Batteria per la discalculia evolutiva. Torino: Omega Edizioni.

36. Cornoldi C. & Colpo G. (1998). Prove di lettura MT per la scuola elementare – 2. Firenze: OS.

37. Sartori G., Tressoldi P.E. & Job R. (1995). Batteria per la valutazione della dislessia e della disortografia in età evolutiva. Firenze: OS.

38. Cornoldi C., Lucangeli D. & Bellina M (2001). Test AC-MT 6-11. Trento: Erickson.

ADHD FLOW CHART

ADHD - Gerarchia della visibilità delle informazioni dei pazienti

- Ad ogni codice-paziente sono associati i codici delle strutture abilitate a seguire il paziente (cod. NPI terr, cod. CENTRO e cod. PEDIATRA)
- E' previsto che, durante le varie visite, un paziente possa cambiare NPI terr, CENTRO o PEDIATRA

Tabella delle attività distinta per 'status' del paziente

	NPI (*)	**Pediatra**	**Centro**
Registrazione (e 1ª visita)	x		x
Valutazione diagnostica e	**x**		**x**
Arruolamento	**x**		**x**
Terapia farmacologica			x
Sospensione o interruzione della terapia farmacologica a causa di evento avverso	x	x	x
Scheda evento avverso *(inserimento dell'evento)*	x	x	x
Segnalazione evento avverso *(al Ministero)*	x	x	x
Modifica della terapia farmacologica			x
Terapia non farmacologica	x		
Dose Test			x
Visite 7°gg ed al 1°mese			x
Visite 6° 12°, 18° e 24° mese	x(1)		x(2)
Altre visite *(comprese le visite extra)*	x	x	

Note della tabella:

(1): solo per le schede relative alla terapia non farmacologica
(2): per le schede relative alla terapia farmacologica ed a tutte le altre
(*) **Servizi Territoriali**

REGISTRO ITALIANO DELLA SINDROME DA IPERATTIVITÀ E DEFICIT DI ATTENZIONE (ADHD)
PROCEDURE OPERATIVE STANDARD (SOP)

1 Obiettivi del registro

- Monitorare l'uso dei farmaci per l'ADHD: Metilfenidato e Atomoxetina;
- Verificare la sicurezza, il beneficio e la compliance alla terapia con Metilfenidato o Atomoxetina, da soli e in associazione ad altri interventi terapeutici (farmacologici e non farmacologici), a medio e lungo termine, nel soggetto affetto da ADHD.

2 Struttura del Registro

Coorte aperta;
Registro nazionale: partecipano tutte le Regioni (Centri di riferimento, Servizi di Neuropsichiatria infantile, Pediatri di libera scelta) .

3 Periodo di attività del registro

La prima valutazione degli outcomes sarà fatta dopo 12 mesi dall'attivazione del registro e, la successiva, dopo 24 mesi.

4 Popolazione di riferimento

Bambini e ragazzi di età compresa tra 6 e <18 anni con diagnosi di ADHD e indicazione d'uso al Metilfenidato o all'Atomoxetina da parte dei Centri di riferimento (Vedi Protocollo diagnostico).

5 Procedure

Il servizio territoriale di neuropsichiatria infantile formula la diagnosi (vedi flow chart) e predispone le opportune strategie terapeutiche non farmacologiche. Qualora venga ritenuta opportuna la prescrizione del metilfenidato o di Atomoxetina (o per eventuale approfondimento diagnostico) i pazienti vengono inviati ai Centri di Riferimento.
La valutazione della somministrabilità del farmaco, previa eventuale conferma della diagnosi(*) deve essere effettuata dal medico specialista in neuropsichiatria infantile del Centro di Riferimento, per il Metilfenidato, in ambiente clinico (DH) dove verrà testata la tollerabilità della prima dose standard (0,3-0,5 mg/kg/unica dose) con monitoraggio dei parametri vitali e osservazione clinica e\o testologica del bambino. E' richiesta, per la prima somministrazione del farmaco, anche la presenza di almeno un infermiere. L'Atomoxetina sarà somministrata partendo dalla dose di 0,5 mg/kg/die con incrementi settimanali fino alla dose standard di 1,2 mg/kg/die.

6 Consenso

L'accettazione della terapia farmacologica ed il trattamento dei dati personali inseriti nel registro nazionale del Metilfenidato deve a sua volta essere autorizzato con consenso informato.

(*)***Strumenti raccomandati per la diagnosi o la conferma diagnostica***

Per tutti i pazienti la valutazione diagnostica clinica deve essere integrata da:

- Intervista diagnostica semistrutturata *K-SADS-PL, PICS IV* o altro
- Scala di valutazione dei sintomi dell'ADHD e dei sintomi di disturbo dirompente del comportamento *rating scale o SNAP-IV, CGI-ADHD-S* o altro
- Questionario per i genitori e per gli insegnanti *CPS o CBCL* o altro
- Valutazione livello cognitivo *WISC-R* o altro
- Valutazione delle abilità di lettura e calcolo *Prove MT, batteria dislessia, matematiche*
- Scale di autovalutazione per ansia e depressione *MASC e CDI*
- Altro criterio clinico documentato.

I centri di riferimento si dovranno far carico del protocollo diagnostico dei pazienti che non abbiano effettuato tale iter. Il protocollo diagnostico richiede almeno due operatori (neuropsichiatra infantile, psicologo). Questo team viene integrato da psicopedagogista/educatore professionale dove presente.

7 Trattamenti

Terapia Farmacologica

Il Metilfenidato va somministrato in base al peso corporeo, mediamente 0,3-0,6 mg/kg/dose in due – tre dosi die(**) in base ad un programma terapeutico di durata semestrale, eventualmente rinnovabile dopo rivalutazione del caso. Ad esempio, per un bambino di 25 Kg di peso, la singola dose è compresa tra 7,5 mg (pari a ¾ di compressa) e 15 mg (pari a una compressa e ½).

L'atomoxetina deve essere somministrata inizialmente ad una dose totale giornaliera di circa 0,5mg/kg(**). La dose iniziale deve essere mantenuta per almeno 7 giorni, prima di aumentare progressivamente la dose, in funzione della risposta clinica e della tollerabilità. Si può sulla base del giudizio clinico di efficacia e tollerabilità passare ad un dosaggio intermedio di circa 0.8 mg/kg/die, oppure direttamente alla dose di mantenimento consigliata, che è di circa 1,2mg/kg/die. Dosi superiori a 1,2mg/kg/die non hanno dimostrato benefici ulteriori sulla base degli studi controllati, ma possono, sulla base del giudizio clinico essere valutate in casi specifici (es. 1.5 mg/kg/die). Non è stata sistematicamente valutata la sicurezza di dosi singole superiori a 1,8mg/kg/die e di dosi totali giornaliere superiori a 1,8mg/kg. La somministrazione dovrebbe essere in una singola dose, al mattino o alla sera. Solo in caso di problemi di tollerabilità la dose può essere frazionata in due somministrazioni. Le formulazioni disponibili sono di 10, 18, 25, 40 e 60 mg.

Terapia farmacologica o Combinata

La prima prescrizione del metilfenidato o dell'atomoxetina vengono effettuate dal medico specialista di neuropsichiatria infantile del Centro Regionale di riferimento (Piano terapeutico), che per almeno il primo mese ne valuterà efficacia e tollerabilità, su richiesta del NPI del servizio territoriale che pone la diagnosi e gestisce la presa in carico globale. E' necessario un controllo clinico alla prima e alla quarta settimana per confermare la prescrizione. Successivamente le prescrizioni potranno essere effettuate dal NPI delle strutture territoriali o dal Pediatra di Famiglia (che andrà sempre tenuto informato).

Solo per il Metilfenidato la prima dose (dose test) deve essere somministrata in ambiente protetto (Ambulatorio o DH del Centro di riferimento).

Il bambino sarà ricontrollato presso il Centro di Riferimento a **6, 12, 18 e 24 mesi** e dovrà essere verificata annualmente l'opportunità di interruzione temporanea (es. mese di agosto) o definitiva della terapia.

Alle visite ***mensili*** di follow-up, effettuate presso NPI e\o PLS, vengono valutati:

- i ***segni vitali,***
- ***l'accrescimento,***
- ***eventuali effetti indesiderati***.

Si raccomanda la somministrazione, a cura del NPI o del pediatra, dell'***ADHD Rating Scale*** o ***SNAP–IV.***

Alle visite ***semestrali*** presso il centro di riferimento vanno valutati :

- Segni vitali;
- Accrescimento;
- Effetti indesiderati;
- Scala di valutazione del sintomi dell'ADHD e dei sintomi di disturbo dirompente del comportamento (***ADHD Rating Scale*** o ***SNAP–IV***);
- Questionario per genitori e per insegnanti (***Conner's Parent & Teacher RS***);
- Osservazione del bambino in situazione non strutturata, colloquio, esame psichico e neurologico del bambino/ adolescente;
- Scale di autovalutazione per ansia e depressione (***MASC*** e ***CDI***);
- ***C-GAS e CGI.***

Si discuterà del caso con i genitori, in particolare per le prospettive terapeutiche e la verifica degli interventi psicoeducativi.

8 Trattamenti non farmacologici

Presso le strutture territoriali di neuropsichiatria infantile e dell'adolescenza dovranno essere continuati i pregressi interventi di presa in carico multimodale. I Centri di riferimento potranno effettuare direttamente la presa in carico per i soggetti del proprio territorio o per gruppi selezionati di pazienti.

(**) Vedi scheda tecnica della specialità commerciale.

9 Compliance

E' importante che il medico del centro di riferimento regionale sia a conoscenza di tutti i farmaci che il paziente ha utilizzato fino all'ingresso nel registro. E' inoltre importante consultare il medico del centro, prima di assumere qualsiasi terapia diversa da quelle previste dal protocollo del registro. E' necessario acquisire l'informazione sul numero di giorni di effettiva assunzione della terapia.

10 Effetti collaterali e Eventi avversi gravi

I farmaci utilizzati possono presentare degli effetti collaterali, alcuni dei quali sono elencati in nota(***). L'elenco include gli effetti collaterali più frequenti o più seri messi in relazione certa o probabile con il farmaco in studio. L'elenco completo degli effetti collaterali si trova nella scheda tecnica, contenuta nella confezione del prodotto.
Atomoxetina e Metilfenidato, essendo di nuova introduzione, sono sottoposti a sorveglianza di tutte le sospette reazioni avverse (attese e non attese, non gravi e gravi) per due anni dalla data di autorizzazione all'immissione in commercio allo scopo di monitorare adeguatamente il profilo di sicurezza.
L'attività di farmacovigilanza attiva è gestita dall'Istituto Superiore di Sanità e dall'Agenzia Italiana del Farmaco in collaborazione.
Ai familiari del bambino in trattamento farmacologico va sempre ricordato che:
"Se Lei avesse dubbi circa i possibili ulteriori effetti collaterali può risolverli insieme al personale medico del centro che tiene in cura suo/a figlio/a".

11 Interruzione precoce

Il trattamento potrà essere interrotto per decisione dei familiari e del bambino o del Centro di riferimento. In tal caso continuerà il follow up presso il centro di riferimento (descrizione della storia naturale della sindrome).

(***) Metilfenidato (Ritalin®) e Atomoxetina (Strattera) :
Sospette reazioni avverse di più frequente riscontro

Visita di Follow-up	**MESE |__|__| (compilare a ogni visita allo scopo di monitorare il profilo di sicurezza a lungo termine)**					
Evenienza di SPECIFICi Eventi avversi *(in caso di risposta affermativa compilare* la scheda di segnalazione ministeriale)	**Anoressia** □ NO □ SI	**Inappetenza** □ NO □ SI	**Dimagrimento** □ NO □ SI	**Dolori Addominali** □ NO □ SI	**Dispepsia** □ NO □ SI	**Epigastralgia** □ NO □ SI
	Cefalea □ NO □ SI	**Irritabilità** □ NO □ SI	**Umore instabile** □ NO □ SI	**Insonnia** □ NO □ SI	**Pensieri ossessivi** □ NO □ SI	**Allucinazioni** □ NO □ SI
	Tic □ NO □ SI	**Movimenti distonici** □ NO □ SI	**Vertigini** □ NO □ SI	**Tachicardia** □ NO □ SI	**Ipertensione** □ NO □ SI	**Ritardo di crescita** □ NO □ SI
Evenienza di ALTRI eventi avversi	□ NO, □ SI, completa la scheda di segnalazione ministeriale					
Cambiamento dell'esame clinico dall'ultima visita	□ NO, □ SI, specificare : [______________________________]					
Cambiamento o interruzione della terapia	□ NO, □ SI, specificare il motivo e compilare il modulo relativo : [______________________________]					

Durante la visita mensile di follow-up il pediatra o il servizio territoriale di NPI rileva gli eventuali eventi avversi verificatisi e li segnala al centro di riferimento. In caso di eventi avversi gravi, pericolosi per la vita, la segnalazione al centro di riferimento deve essere immediata. Il centro di riferimento provvede a segnalare tutti gli eventi avversi all'Ufficio per la farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco. (Usare la scheda di segnalazione ministeriale)

12 Monitoring e Quality assurance

L'ISS e responsabile della qualità e veridicità dei dati presenti nel data base centrale e presso i centri di riferimento regionali.

I centri di riferimento regionali sono responsabili della qualità e veridicità dei dati trasmessi.

Il clinical monitoring del registro sarà articolato in controlli periodici, via web. Il livello massimo di errore ammesso è del 5%.

13 Data entry

I dati relativi ad ogni bambino iscritto nel registro saranno immessi su CRF di arruolamento e di follow up presenti su un'area protetta del portale www.iss.it cui i centri, i servizi di NPI e i pediatri potranno accedere mediante userid e password.

Nei casi in cui non sia disponibile un collegamento internet il CRF può essere inoltrato via fax o via posta prioritaria ai centri di riferimento regionali.

14 Audit

Il data warehouse del registro è allocato presso l'Istituto Superiore di Sanità che è anche responsabile della sua protezione e gestione. Su indicazione del Comitato Scientifico del registro o su richiesta degli attori dello stesso possono essere svolte visite di audit.

I siti presso cui effettuare le visite saranno estratti con procedura random. Qualora si riscontrassero criticità in specifici centri verranno svolte delle visite ad hoc.

Lo staff sarà composto da rappresentanti di ciascuna istituzione coinvolta nel registro: Comitato Scientifico, Agenzia Italiana del Farmaco, Ministero della Salute.

Durante le visite di audit sarà esaminata tutta la documentazione e le procedure relative al registro con un confronto incrociato tra dati immessi sul sito web e corrispettivo cartaceo.

07A03653

DETERMINAZIONE 19 aprile 2007.

Autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale per uso umano «Strattera». (Determinazione n. 437/2007).

IL DIRETTORE GENERALE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco;

Visto il decreto del Ministro della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze in data 20 settembre 2004, n. 245, recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma del comma 13 dell'art. 48 sopra citato;

Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165;

Vista la legge 15 luglio 2002, n. 145;

Visto il decreto del Ministro della salute 30 aprile 2004 di nomina del dott. Nello Martini in qualità di direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco, registrato in data 17 giugno 2004 al n. 1154 del registro visti semplici dell'Ufficio centrale di bilancio presso il Ministero della salute;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica» con particolare riferimento all'art. 8;

Visto l'art. 1, comma 41, della legge 23 dicembre 1996, n. 662;

Vista la legge 14 dicembre 2000, n. 376, recante «Disciplina della tutela sanitaria delle attività sportive e della lotta contro il doping»;

Visto l'art. 48, comma 33, legge 24 novembre 2003, n. 326, che dispone la negoziazione del prezzo per i prodotti rimborsati dal S.S.N. tra Agenzia e titolari di autorizzazioni;

Visto l'art. 14 del decreto legislativo 29 maggio 2001, n. 283, relativo alla redazione in doppia lingua delle etichette e degli stampati illustrativi dei farmaci;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 142 del 21 giugno 2006, concernente l'attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernenti i medicinali per uso umano nonché della direttiva 2003/94/CE;

Vista la delibera CIPE del 1° febbraio 2001;

Vista la determinazione 29 ottobre 2004 «Note AIFA 2004 (Revisione delle note CUF)», pubblicata nel supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 259 del 4 novembre 2004 e successive modificazioni;

Vista la determinazione AIFA del 3 luglio 2006 pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* - serie generale - n. 156 del 7 luglio 2006;

Vista la determinazione AIFA del 29 settembre 2006 pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* - serie generale - n. 227 del 29 settembre 2006 concernente «Manovra per il governo della spesa farmaceutica convenzionata e non convenzionata»;

Visto il regolamento 1084/2003/CE;

Vista la domanda presentata in data 15 giugno 2005, con la quale la Società Eli Lilly Italia S.p.a., ha chiesto l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale «Strattera» in virtù del capo 4 (mutuo riconoscimento delle autorizzazioni) direttiva 2001/83/CE e successive modifiche ed ha manifestato la volontà di effettuarne la produzione, il controllo ed il confezionamento negli stabilimenti indicati nella medesima parte della determinazione;

Vista la notifica di fine procedura UK/H/686/01-06 trasmessa dalla competente autorità in qualità di Stato membro di riferimento (RMS);

Viste le notifiche di fine procedura UK/H/686/01-06/II/03, II/05, II/04, IA/08, IA/09, IA/10, IB/06, IB/07 e IA/11 trasmesse dalla competente autorità in qualità di Stato membro di riferimento (RMS);

Vista la domanda con la quale la ditta ha chiesto la classificazione, ai fini della rimborsabilità;

Visti gli stampati allegati che costituiscono parte integrante della presente determinazione;

Viste le attestazioni relative ai pagamenti delle tariffe previste dalle norme in vigore;

Visto il parere della Commissione consultiva tecnico-scientifica nella seduta del 13/14 febbraio 2007;

Vista la deliberazione n. 6 dell'8 marzo 2007 del consiglio di amministrazione dell'AIFA adottata su proposta del direttore generale;

Considerato che gli stabilimenti indicati risultano idonei alla produzione, controllo e confezionamento della specialità medicinale di cui trattasi e che quest'ultima possiede i requisiti previsti per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

DETERMINA

ART. 1
(descrizione del medicinale e attribuzione N. AIC)

E' autorizzata l'immissione in commercio del medicinale STRATTERA nelle forme, confezioni ed alle condizioni di seguito specificate:

TITOLARE AIC:
Eli Lilly Italia S.p.A.

Confezione
5 mg capsule rigide 7 capsule in blister PVC/PE/PCTFE/AL
AIC N. 037063017/M (in base 10) 13C2C9 (in base 32)

Confezione
5 mg capsule rigide 14 capsule in blister PVC/PE/PCTFE/AL
AIC N. 037063029/M (in base 10) 13C2CP (in base 32)

Confezione
5 mg capsule rigide 28 capsule in blister PVC/PE/PCTFE/AL
AIC N. 037063031/M (in base 10) 13C2CR (in base 32)

Confezione
5 mg capsule rigide 56 capsule in blister PVC/PE/PCTFE/AL
AIC N. 037063043/M (in base 10) 13C2D3 (in base 32)

Confezione
10 mg capsule rigide 7 capsule in blister PVC/PE/PCTFE/AL
AIC N. 037063056/M (in base 10) 13C2DJ (in base 32)

Confezione
10 mg capsule rigide 14 capsule in blister PVC/PE/PCTFE/AL
AIC N. 037063068/M (in base 10) 13C2DW (in base 32)

Confezione
10 mg capsule rigide 28 capsule in blister PVC/PE/PCTFE/AL
AIC N. 037063070/M (in base 10) 13C2DY (in base 32)

Confezione
10 mg capsule rigide 56 capsule in blister PVC/PE/PCTFE/AL
AIC N. 037063082/M (in base 10) 13C2FB (in base 32)

Confezione
18 mg capsule rigide 7 capsule in blister PVC/PE/PCTFE/AL
AIC N. 037063094/M (in base 10) 13C2FQ (in base 32)

Confezione
18 mg capsule rigide 14 capsule in blister PVC/PE/PCTFE/AL
AIC N. 037063106/M (in base 10) 13C2G2 (in base 32)

Confezione
18 mg capsule rigide 28 capsule in blister PVC/PE/PCTFE/AL
AIC N. 037063118/M (in base 10) 13C2GG (in base 32)

Confezione
18 mg capsule rigide 56 capsule in blister PVC/PE/PCTFE/AL
AIC N. 037063120/M (in base 10) 13C2GJ (in base 32)

Confezione
25 mg capsule rigide 7 capsule in blister PVC/PE/PCTFE/AL
AIC N. 037063132/M (in base 10) 13C2GW (in base 32)

Confezione
25 mg capsule rigide 14 capsule in blister PVC/PE/PCTFE/AL
AIC N. 037063144/M (in base 10) 13C2H8 (in base 32)

Confezione
25 mg capsule rigide 28 capsule in blister PVC/PE/PCTFE/AL
AIC N. 037063157/M (in base 10) 13C2HP (in base 32)

Confezione
25 mg capsule rigide 56 capsule in blister PVC/PE/PCTFE/AL
AIC N. 037063169/M (in base 10) 13C2J1 (in base 32)

Confezione
40 mg capsule rigide 7 capsule in blister PVC/PE/PCTFE/AL
AIC N. 037063171/M (in base 10) 13C2J3 (in base 32)

Confezione
40 mg capsule rigide 14 capsule in blister PVC/PE/PCTFE/AL
AIC N. 037063183/M (in base 10) 13C2JH (in base 32)

Confezione
40 mg capsule rigide 28 capsule in blister PVC/PE/PCTFE/AL
AIC N. 037063195/M (in base 10) 13C2JV (in base 32)

Confezione
40 mg capsule rigide 56 capsule in blister PVC/PE/PCTFE/AL
AIC N. 037063207/M (in base 10) 13C2K7 (in base 32)

Confezione
60 mg capsule rigide 7 capsule in blister PVC/PE/PCTFE/AL
AIC N. 037063219/M (in base 10) 13C2KM (in base 32)

Confezione
60 mg capsule rigide 14 capsule in blister PVC/PE/PCTFE/AL
AIC N. 037063221/M (in base 10) 13C2KP (in base 32)

Confezione
60 mg capsule rigide 28 capsule in blister PVC/PE/PCTFE/AL
AIC N. 037063233/M (in base 10) 13C2L1 (in base 32)

Confezione
60 mg capsule rigide 56 capsule in blister PVC/PE/PCTFE/AL
AIC N. 037063245/M (in base 10) 13C2LF (in base 32)

FORMA FARMACEUTICA:
capsule rigide

COMPOSIZIONE:
ogni capsula da 5 mg, 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg e 60 mg contiene:

Principio attivo:
atomoxetina cloridrato equivalente a 5 mg, 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg e 60 mg di atomoxetina

Eccipienti:
amido pregelatinizzato, dimeticone.
L'involucro delle capsule contiene: sodio laurilsolfato, gelatina e inchiostro nero commestibile (contenente shellac e ossido di ferro nero E172)

I coloranti dell'involucro delle capsule sono:
ossido di ferro giallo E172 (per il dosaggio da 5 mg, 18 mg e 60 mg), titanio diossido E171 (per il dosaggio da 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg e 60 mg), FD&C Blu 2 (indigo carmine) E132 (25 mg, 40 mg e 60 mg)

PRODUZIONE CONFEZIONAMENTO CONTROLLO E RILASCIO DEI LOTTI:
Eli Lilly and Company Ltd Kingslere Raod Basingstoke Hampshire RG21 6XA Regno Unito

PRODUZIONE:
Lilly del Caribe Inc. Puerto Rico Industrial Park 12,6 Km 65th Infantry Road Carolina Puerto Rico 0986-1196

CONFEZIONAMENTO CONTROLLO E RILASCIO DEI LOTTI:
Lilly S.A. Avda de la industria 30, 28108 Alcobndas Madrid Spagna

CONFEZIONAMENTO:
Brecon Pharmaceuticals limited Pharon House WYE Valley
Business Park Hay on Waye Hereford HR3 PG Regno Unito

Cardinal Health Lancaster Way Wingates Industrial park Westhoughton Bolton Lancshire BL5 3XX Regno Unito

Cardinal Health Sedge Close Great Oakley Corby Northamptonshire NN18 8HS Regno Unito.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE:
Trattamento del Disturbo da deficit dell'Attenzione e Iperattività (ADHD) nei bambini a partire dai 6 anni di età e negli adolescenti come parte di un programma di trattamento multimodale.

ART.2
(classificazione ai fini della rimborsabilità)

Confezione
10 mg capsule rigide 7 capsule in blister PVC/PE/PCTFE/AL
AIC N. 037063056/M (in base 10) 13C2DJ (in base 32)
Classe di rimborsabilità
A
Prezzo ex factory (IVA esclusa)
19,60 euro
Prezzo al pubblico (IVA inclusa)
32,35 euro

Confezione
10 mg capsule rigide 28 capsule in blister PVC/PE/PCTFE/AL
AIC N. 037063070/M (in base 10) 13C2DY (in base 32)
Classe di rimborsabilità
A

Prezzo ex factory (IVA esclusa)
78,40 euro
Prezzo al pubblico (IVA inclusa)
129,39 euro

Confezione
18 mg capsule rigide 7 capsule in blister PVC/PE/PCTFE/AL
AIC N. 037063094/M (in base 10) 13C2FQ (in base 32)
Classe di rimborsabilità
A
Prezzo ex factory (IVA esclusa)
19,60 euro
Prezzo al pubblico (IVA inclusa)
32,35 euro

Confezione
18 mg capsule rigide 28 capsule in blister PVC/PE/PCTFE/AL
AIC N. 037063118/M (in base 10) 13C2GG (in base 32)
Classe di rimborsabilità
A
Prezzo ex factory (IVA esclusa)
78,40 euro
Prezzo al pubblico (IVA inclusa)
129,39 euro

Confezione
25 mg capsule rigide 7 capsule in blister PVC/PE/PCTFE/AL
AIC N. 037063132/M (in base 10) 13C2GW (in base 32)
Classe di rimborsabilità
A
Prezzo ex factory (IVA esclusa)
19,60 euro
Prezzo al pubblico (IVA inclusa)
32,35 euro

Confezione
25 mg capsule rigide 28 capsule in blister PVC/PE/PCTFE/AL
AIC N. 037063157/M (in base 10) 13C2HP (in base 32)
Classe di rimborsabilità
A
Prezzo ex factory (IVA esclusa)
78,40 euro
Prezzo al pubblico (IVA inclusa)
129,39 euro

Confezione
40 mg capsule rigide 7 capsule in blister PVC/PE/PCTFE/AL
AIC N. 037063171/M (in base 10) 13C2J3 (in base 32)
Classe di rimborsabilità
A
Prezzo ex factory (IVA esclusa)
19,60 euro
Prezzo al pubblico (IVA inclusa)
32,35 euro

Confezione
40 mg capsule rigide 28 capsule in blister PVC/PE/PCTFE/AL
AIC N. 037063195/M (in base 10) 13C2JV (in base 32)
Classe di rimborsabilità
A

Prezzo ex factory (IVA esclusa)
78,40 euro
Prezzo al pubblico (IVA inclusa)
129,39 euro

Confezione
60 mg capsule rigide 28 capsule in blister PVC/PE/PCTFE/AL
AIC N. 037063233/M (in base 10) 13C2L1 (in base 32)
Classe di rimborsabilità
A
Prezzo ex factory (IVA esclusa)
78,40 euro
Prezzo al pubblico (IVA inclusa)
129,39 euro

ART. 3
(classificazione ai fini della fornitura)

RNRL: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti.

ART. 4
(condizioni e modalità di impiego)

La prescrizione del medicinale STRATTERA a base di atomoxetina deve essere effettuata: su diagnosi e piano terapeutico (PT) dei Centri Specialistici, individuati dalle Regioni e Province Autonome di Trento e Bolzano (Centri di Riferimento), coordinandosi con i Servizi Territoriali di neuropsichiatria infantile e i medici pediatri di libera scelta (o il medico di medicina generale che ha il paziente tra i propri assistiti) e con inserimento nel PHT – Prontuario della distribuzione diretta di cui all'allegato 2 alla determinazione 29 ottobre 2004 - PHT Prontuario della distribuzione diretta -, pubblicata nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 259 del 4 novembre 2004

ART.5
(Registro Nazionale ADHD)

Presso l'Istituto Superiore di Sanità è istituito il Registro Nazionale ADHD.
Ai fini della prescrizione del farmaco i Centri Regionali di riferimento di cui all'art. 4 sono tenuti a trasmettere all'Istituto Superiore di Sanità, i dati previsti dal Protocollo Diagnostico e Terapeutico della sindrome di iperattività e deficit di attenzione per il Registro Nazionale ADHD (allegato 1) che è parte integrante del presente provvedimento. Tale programma è finalizzato al monitoraggio dell'accuratezza diagnostica dell'ADHD e dell'appropriatezza dell'eventuale terapia farmacolgica con atomoxetina.
Eventuali modifiche ed aggiornamenti del Protocollo saranno rese disponibili attraverso i siti web dell'AIFA e dell'Istituto Superiore di Sanità.

ART.6
(Monitoraggio)

L'Istituto Superiore di Sanità trasmette semestralmente un rapporto sul programma di sorveglianza di cui al precedente art.5 all'Agenzia Italiana del Farmaco, che assume le eventuali iniziative regolatorie.
L'Agenzia Italiana del Farmaco e l'Istituto Superiore di Sanità attivano programmi di formazione per gli operatori sanitari e programmi di comunicazione per l'opinione pubblica.

ART. 7
(stampati)

Le confezioni della specialità medicinale devono essere poste in commercio con etichette e fogli illustrativi conformi al testo allegato alla presente determinazione.
E' approvato il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto allegato alla presente determinazione.

ART. 8
(disposizioni finali)

La presente determinazione, entra in vigore il quindicesimo giorno successivo a quello della sua pubblicazione sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana.

Roma, 19 aprile 2007

Il direttore generale: MARTINI

ALLEGATO 1

Istituto Superiore di Sanità
Dipartimento del Farmaco

Agenzia Italiana del Farmaco

PROTOCOLLO DIAGNOSTICO E TERAPEUTICO DELLA SINDROME DA IPERATTIVITÀ E DEFICIT DI ATTENZIONE PER IL REGISTRO NAZIONALE ADHD

INDICE

1. INTRODUZIONE

La Consensus Conference italiana sulla Sindrome da iperattività con deficit di attenzione, svoltasi a Cagliari nel marzo 2003, aveva richiamato l'attenzione sulla necessità di poter disporre di tutti gli strumenti diagnostici e terapeutici esistenti, di comprovato beneficio, per ottimizzare l'assistenza dei soggetti affetti da questa sindrome. Nei mesi successivi, la Commissione Unica del Farmaco (CUF), ha riclassificato il metilfenidato spostandolo dalla tabella I alla tabella IV e ne ha approvato l'uso per il trattamento dell'ADHD mediante predisposizione di piani terapeutici individuali. L'autorizzazione all'immissione in commercio del metilfenidato e dell'atomoxetina in Italia, dispensabile da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), rende necessario il monitoraggio dell'uso di queste sostanze nella popolazione pediatrica affetta dalla Sindrome da iperattività con deficit di attenzione (ADHD), trattata con questi farmaci da soli o in associazione con altri farmaci o con terapie non farmacologiche, al fine di garantirne la sicurezza d'uso. Per soddisfare questa necessità viene dato mandato ad una Commissione tecnico scientifica diistituire un registro nazionale coordinato dal Dipartimento del Farmaco dell'Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con l'Agenzia Italiana del Farmaco, la Conferenza permanente degli Assessori alla Sanità delle Regioni e delle Province autonome di Trento e Bolzano e con la Direzione Generale dei Medicinali e dei Dispostivi Medici del Ministero della Salute.

Sito internet

http://www.iss.it/adhd/index.php?lang=1

2. PREMESSA

La sindrome da iperattività/deficit di attenzione (ADHD) è uno dei più comuni disordini dello sviluppo neuropsichico del bambino e dell'adolescente, caratterizzato da iperattività, impulsività, incapacità a concentrarsi. La sindrome si manifesta generalmente prima dei 7 anni d'età.
E' stata descritta clinicamente e definita nei criteri diagnostici e terapeutici soprattutto ad opera degli psichiatri e dei pediatri statunitensi (American Psychiatric Association DSM-IV 1994; America Academy of Pediatrics DSM-PC 1996). Su questi temi si è raggiunto un sufficiente consenso nella comunità scientifica internazionale.
In Italia, l'istituzione del registro nazionale dell'ADHD è il risultato di un processo le cui tappe principali sono:

- Giugno 2002 pubblicazione delle Linee guida della Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e Adolescenza (SINPIA);
- Marzo 2003 Conferenza italiana di consenso a Cagliari;
- Luglio 2003 Decreto CUF di riclassificazione del Metilfenidato e approvazione per la terapia dell'ADHD;
- Febbraio 2004 il Dipartimento del Farmaco dell'Istituto Superiore di Sanità e l'Agenzia Italiana del Farmaco attivano il Registro nazionale dell'ADHD;
- 8 Marzo 2007 autorizzazione all'immissione in commercio di Metilfenidato (Ritalin) e atomoxetina (Strattera) da parte del CdA dell'Agenzia Italiana del Farmaco

Il registro vincola la prescrizione del Metilfenidato e dell'Atomoxetina alla predisposizione di un piano terapeutico semestrale da parte del Centro clinico accreditato (Centro di riferimento). Questo passaggio è finalizzato a garantire accuratezza diagnostica e ad evitare un uso improprio del farmaco.

3. EPIDEMIOLOGIA

Tra il 1982 e il 1996 sono stati condotti dieci studi che, basandosi sui criteri diagnostici del "*Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-III)*", hanno valutato la prevalenza di ADHD. A seconda degli studi, si hanno valori di prevalenza che oscillano tra il 4% e il 12%. Una revisione sistematica di questi studi (Green and coll. 1999), utilizzando il modello degli effetti random per i pool di dati altamente eterogenei, stima una prevalenza del 6,8% (95% C.I. 5-9%) con i criteri del DSM-III e del 10,3% (95% C.I. 7.7-13.4%) utilizzando i criteri del DSM-IIIR.
Esiste un solo studio di prevalenza basato sui criteri del DSM-IV che stima un valore di ADHD del 6.8%.

La prevalenza tra i maschi è tre volte più alta che nelle femmine: 9.2% (95% C.I. 5.8-13.6%) vs 3% (95% C.I. 1.9-4.5%).

In Italia, uno studio condotto in due regioni del centro su un campione di 232 bambini ha evidenziato una prevalenza del 3.6%, in base alla presenza di almeno 8 criteri maggiori del DSM-IIIR. Un ulteriore 6.9% era un caso potenziale (Gallucci e coll. 1993). Lo studio, condotto nelle scuole di Firenze e Perugia, nel 1993, ha individuato 9 casi su 250 bambini esaminati. Lo studio del 1998, con i pediatri della città di Torino, ha dato una prevalenza del 2,52%. In questo caso la popolazione era di 47,781 assistiti e sono stati individuati 1.203 casi. Uno studio del 2002, in Friuli Venezia Giulia, su 64.800 bambini sono stati diagnosticati 280 casi di ADHD con una prevalenza dello 0,43%. A Roma sono stati condotti due studi, nel 1999 e nel 2003. Nel primo la prevalenza è stata del 1,51% (12 casi su 794 bambini esaminati), nel secondo la prevalenza è stata dello 0,91% (23 casi su 2.511 bambini). Questi due studi sono stati condotti dai pediatri di libera scelta. Lo studio di Cesena del 2003, condotto dai Servizi territoriali su una popolazione di 11.980 soggetti d'età compresa tra 7 e 14 anni, ha dato una prevalenza di ADHD del 1.1% (131 casi). Uno studio più recente, svolto a Firenze mediante un questionario per gli insegnanti di 1891 bambini al termine della prima elementare, ha riportato la presenza di sintomi di ADHD nel 7.1% dei bambini (10.4% maschi e 3.8% femmine)[i]. Tali sintomi non erano attribuiti primariamente, sulla base del questionario usato, ad altri disturbi psicopatologici o a condizioni socioambientali note. Sebbene tale stima non corrisponde ad una diagnosi clinica di ADHD, in quanto manca la valutazione del clinico e la considerazione della pervasività e della significativa compromissione funzionale al di fuori del contesto scolastico (ad es. nelle relazioni familiari o sociali extrascolastiche), appare in ogni caso coerente con dati raccolti con analoga metodologia in altri paesi europei (Mugnaini et al. 2006). Un secondo studio recente su un campione di 1575 genitori e 1085 insegnati di bambini di età compresa tra i 6 e gli 11 anni, rappresentativo per stratificazione geografica e ambientale della popolazione italiana, oltre che confermare la validità fattoriale dei diversi costrutti di inattenzione, iperattività/impulsività come diversi da oppositività/provocatorietà (ODD) e disturbi di condotta (CD), ha evidenziato la correlazione tra prevalenza del disturbo e fonti di informazione considerate: la prevalenza risultava del 3.5 % secondo i genitori (2.5 per ADHD, 0.7 per ADHD+ODD, e 0.3 per ADHD+CD) dell'11.4 secondo gli insegnati (8.6 per ADHD, 2.2 per ADHD+ODD, e 0.6 per ADHD+CD), mentre l'1.5 % dei bambini studiati risultava talmente compromesso da essere riconosciuto come ADHD sia dai genitori che dagli insegnanti (Zuddas et al. 2006).

Complessivamente il quadro epidemiologico si caratterizza per la variabilità della stima dell'incidenza del disturbo, riconducibile ai differenti settino studiati, degli strumenti utilizzati e degli approcci metodologici seguiti.

4. DIAGNOSI

Il disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività è "una situazione/stato persistente di disattenzione e/o iperattività e impulsività più frequente e grave di quanto tipicamente si osservi in bambini di pari livello di sviluppo" (DSM-IV). La disattenzione, l'iperattività e l'impulsività sono comunemente noti come i sintomi chiave di questa sindrome. Essi devono essere presenti per almeno 6 mesi ed aver fatto la loro comparsa prima dell'età di 7 anni. L'International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) dell'Organizzazione mondiale della sanità utilizza il termine "disturbo ipercinetico" per una diagnosi definita più restrittivamente (WHO ICD-10 1994). Essa differisce dalla classificazione del DSM-IV in quanto tutti e tre i problemi di attenzione, iperattività e impulsività devono essere contemporaneamente presenti e deve essere soddisfatto il criterio più rigoroso della loro presenza in una molteplicità di setting, mentre la presenza di un altro disturbo costituisce un criterio di esclusione. In base ai criteri diagnostici sistematizzati nel Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-III; DSM-IIIR; DSM-IV) e nel Diagnostic and statistical manual for primary care, child and adolescent version (DSM-PC). La diagnosi di ADHD si basa sulla presenza di:

- 6 o più dei 9 sintomi di disattenzione

oppure

- 6 o più dei 9 sintomi di iperattività\impulsività.

La Consensus Conference italiana ha definito i criteri e gli strumenti necessari per una corretta diagnosi di ADHD. Questi criteri sono esposti in dettaglio nelle linee guida SINPIA "ADHD: Diagnosi & terapia farmacologi che". Di seguito si sintetizzano gli aspetti salienti del processo diagnostico.

4.1 Interviste diagnostiche

La ***Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime version (K- SADS-PL)*** e' stata adattata da Kaufman et al. (1997) dalla versione originale di Puig-Antich et al (1980). Essa e' costituita da un'**intervista semi-strutturata** che registra informazioni sui sintomi psichiatrici e sul funzionamento sociale degli adolescenti al momento della somministrazione e raccoglie informazioni relative agli anni precedenti. Sebbene il nome includa soltanto i Disturbi Affettivi e la Schizofrenia, la K-SADS-PL codifica tutti i maggiori sintomi psichiatrici dell'infanzia ed adolescenza e permette di formulare diagnosi secondo i criteri del DSM-IV. La K-SADS-PL comprende inoltre un sommario delle informazioni diagnostiche riguardanti tutta la vita del

paziente e la ***Children's Global Assessment Scale*** (C-GAS; Shaffer et al. 1983), per una valutazione sintetica del funzionamento adattivo.

La ***Parent Interview for Children Symptoms, revised for DSM-IV*** (***PICS IV,*** Ickowicz et. Al. 2002), può essere considerata lo strumento diagnostico nordamericano più vicino alla realtà europea ed italiana in particolare. Lo strumento e' stato standardizzato (sebbene senza differenziazione " etnica") a Toronto, Canada, dove circa in un quinto della popolazione ha origine italiana (immigrazione in gran parte tra il 1945 ed il 1965), e ancora parla la lingua od un dialetto italiano. La PICS-IV e un'**intervista semistrutturata** specificamente sviluppata per la diagnosi dei disturbi dirompenti del comportameto (ADHD, Disturbo oppositivo-provocatorio e Disturbo di condotta) e per lo screening di altri disturbi psichiatrici. E stata derivata dal Kiddie SADS e dalla PACS (Orvashel 1989; Taylor 1986). All'intervistato viene richiesto non di *quantificare* ma di *descrivere* il comportamento del bambino, che viene poi valutato in maniera quantitativa dell'intervistatore. L'intervistatore incoraggia i genitori a descrivere il bambino con un dettaglio sufficiente a stabilire se uno specifico sintomo (comportamento) e' clinicamente indicativo, anche considerando fattori che possano modulare la percezione da parte del genitore, quali ambiente sociale, livello culturale, pregiudizi, etc.

4.2 Valutazione dei sintomi dell'ADHD

Scala di valutazione dei sintomi dell'ADHD e dei sintomi dei disturbi dirompenti del comportamento: E' possibile usare sia ***l'ADHD Rating Scale*** (DuPaul; 18 items che corrispondono ai sintomi riportati dal DSM-IV) che la ***SNAP–IV*** (Swanson, Noland, and Pelham) simile alla precedente ma con in più gli 8 items relativi al disturbo oppositivo provocatorio ed i 15 relativi al disturbo di condotta.

La gravità dei sintomi è misurata con il ***Clinical Global Impression – ADHD- □everità*** (CGI-ADHD-S; Guy 1976; NIMH 1985)

4.3 Questionario per i genitori e per gli insegnanti

Sono generalmente utilizzate le ***Conner's Rating Scale*** o la ***CBCL*** .

Delle ***Conner's Parent & Teacher Rating Scale-revised*** [CPRS-R; CTR-R; Conners 1997] esistono una versione lunga (CPRS-R-L 80 items; CTRS-R-L 59 items) ed una breve (CPRS-R-S 27 items; CTRS-R-L 28 items). Esiste inoltre una scala di autovalutazione per adolescenti, sia in forma lunga (CASS:L 87 items) che breve (CASS:S 27 items). Utilizzare per genitori ed insegnanti le forme lunghe di cui

esiste una traduzione autorizzata e validazione italiana (a cura di Nobile M, Bellina Zuddas A, Organizzazioni speciali, Firenze, 2007). Le scale di Conners sono state utilizzate in centinaia di studi riportati nella letteratura anglosassone (Wainwright et al. 1996). Esse permettono di rilevare importanti informazioni sul comportamento sociale, accademico ed emotivo dei bambini d'età compresa tra 3 e 17 anni. Composta di 8 items, la versione rivista (1997) permette non solo di misurare gli aspetti dimensionali, valutando Oppositivita', Problemi cognitivi, Iperattivita', Ansietà'-timidezza, Perfezionismo, Problemi di socializzazione, Problemi di natura psicosomatica, ma anche di definire una diagnosi categoriale di alcuni disturbi dirompenti del comportamento, ed in particolare il Disturbo da deficit attentivo con iperattività.

In alternativa si possono utilizzare le diverse versioni della ***Child Behaviour Check list*** (CBCL 6-18; 113 Items, Achenbach 2001) e ***Teacher Report Form*** (TRF; Achenbach 2001). Di tali questionari è in corso la validazione italiana. Lo svantaggio principale e' costituito dal maggior numero di Items.
Possono essere inoltre utilizzate scale più ridotte per genitori ed insegnati quali la ***Scala per i Disturbi di Attenzione/iperattività*** per Insegnati e Genitori (SDAI e SDAG rispettivamente; Marzocchi & Cornoldi, 2000) e la versione Italiana della ***Disruptive Behavior Disorder*** rating scales (DBD- Pelham et al. 1992; Pillow et al. 1998) di cui esiste traduzione (SCOD-I, SCOD-G; Marzocchi et al. 2001; 2003) e validazione (Zuddas et al. 2006) italiane.

4.4 Valutazione del livello cognitivo

E' pratica comune utilizzare la classica ***Scala di Intelligenza Wechsler per bambini Riveduta (WISC-R,*** OS, Firenze, 1994). Sebbene la compilazione di tutte le prove che compongono la scala permetta, oltre che valutare il livello cognitivo complessivo del bambino, anche di raccogliere numerose informazioni utili sul funzionamento cognitivo del soggetto, nella gran parte dei casi può essere opportuno utilizzare i soli items *Aritmetica*, *Vocabolario*, *Cubi* e *Storie figurate*. Utilizzando la taratura italiana di Orsini, e' possibile convertire il punteggio ottenuto per queste prove ottenendo valori di Q.I. totale, verbale e di performance, corrispondente a quelli ottenibili con l'esecuzione della batteria completa. Tale procedura ridotta è quella da utilizzare per la valutazione dei bambini afferenti al Registro nazionale ADHD.

4.5 Valutazione delle abilità di lettura e calcolo.

Uno dei più frequenti motivi d'invio dei bambini con ADHD alle strutture sanitarie è costituito dalle difficoltà scolastiche. E' necessario eseguire sui bambini in età scolare una rapida prova di valutazione delle abilità di lettura e comprensione del testo, ed alcune semplici prove di calcolo

aritmetico,utilizzando le ***Prove MT*** (Cornoldi & Colpo, 1998) per la valutazione delle abilità di lettura e comprensione del testo, integrate, nei casi dubbi, dalle Prove 4, 5 e 6 della ***Batteria per la valutazione della dislessia*** di Sartori, Tressoldi e Job (1995).

Per le prove di calcolo si usano le prove della batteria AC-MT (Cornoldi, Lucangeli & Bellina, 2001) per le Abilità del Calcolo. Queste ultime vanno ripetute nel corso del test da singola dose di metilfenidato (vedi oltre). È consigliabile anche la Batteria per la Discalculia Evolutiva (Biancardi & Nicoletti, 2005).
Diverse figure professionali possono somministrare tali prove: medico, psicologo, logopedista, educatore professionale, (psico) pedagogista. Questa figura professionale va utilizzata anche per la gestione dei rapporti con le istituzioni scolastiche, cruciali nella vita del bambino.

4.6 Scale di autovalutazione per ansia e depressione.

Bambini ed adolescenti sono gli informatori migliori per i propri sintomi internalizzanti, più attendibili di genitori ed insegnanti. Le informazioni dirette devono essere integrate dalla compilazione della Scala di Auto-Valutazione dell'ansia per Bambini ***(Multidimensional Anxiety Scale for Children*** [MASC]; March, 1997; 39 items oppure il Questionario d'Ansia per l'Età Evolutiva (Busnelli, Dall'Aglio, Faina, 1974; 40 items) e dal Questionario per la Depressione nei Bambini ***(Children Depression Inventory,*** [CDI], Kovacs 1992; 27 items).

5. TERAPIE

I soggetti affetti da ADHD possono essere sottoposti a terapie:

- Psico-comportamentali
- Farmacologiche (Metilfenidato, Atomoxetina)
- Combinate (Psico-comportamentali+farmacologiche).

5.1 Terapie psico-comportamentali

5.1.1 La terapia psico-comportamentale

La terapia psico-comportamentale include un ciclo di incontri di Parent Training (svolto in gruppo o singolarmente in base alle caratteristiche dei genitori) e la consulenza sistematica agli insegnanti. Il Parent Training è composto di 10 sedute semi-strutturate secondo il manuale di Vio, Marzocchi e Offredi (1999) che include una serie di informazioni sul ADHD e altre attività formative relative alla comprensione del problema e l'applicazione di strategie comportamentali. La consulenza sistematica agli insegnanti include 4 incontri con gli insegnanti secondo le indicazioni del testo di Cornoldi e

collaboratori (Cornoldi, De Meo, Offredi e Vio, 2001); consiste in una serie di attività di osservazione e comprensione delle caratteristiche del bambino per diventare capaci di modulare le richieste degli insegnanti e ridurre i comportamenti disfunzionali del bambino con ADHD.

5.1.2 Il parent training

Dalla fine degli anni Sessanta hanno cominciato a comparire una serie di progetti di "Parent Education" e di "Parent Training" in particolare nei Paesi di cultura anglosassone, finalizzati all'incremento delle abilità genitoriali nel gestire i problemi che quotidianamente possono insorgere nell'educazione, anche a prescindere dall'eventuale presenza di figli particolarmente "difficili" o con diagnosi di ADHD. La necessità di operare in modo attento e sistematico anche con i genitori di questi bambini nasce da almeno quattro considerazioni: 1) la famiglia è una risorsa importante per cercare di favorire i comportamenti positivi del bambino, soprattutto nell'età prescolare; 2) il lavoro con il bambino, a volte non è sufficiente per osservare l'apprendimento di adeguati comportamenti a casa e a scuola; 3) l'istinto materno e paterno, ovvero la disponibilità dei genitori ad affrontare le problematiche sollevate dal figlio con ADHD, non sono sufficienti a modificare i comportamenti iperattivi e/o la disattenzione; 4) la frequente presenza di relazioni disfunzionali dei membri della famiglia con il bambino ne aggravano il suo profilo psicologico.

Il parent training è stato suggerito come una via per migliorare il comportamento di bambini con ADHD aiutando i genitori a riconoscere l'importanza delle relazioni con i coetanei, ad insegnare, in modo naturale e quando ve n'è il bisogno, le abilità sociali e di crescita, ad acquisire un ruolo attivo nell'organizzazione della vita sociale del bambino, e a facilitare l'accordo fra adulti nell'ambiente in cui il bambino si trova a vivere. I parent training sono mirati e tendono a distinguere le problematiche coniugali dagli aspetti relativi all'educazione dei figli. Gli incontri si possono svolgere a gruppi di 5-6 coppie, oppure singolarmente. Il clinico è in grado di valutare se i genitori possono trarre giovamento dal gruppo, perché riescono ad integrarsi e a dialogare con gli altri, oppure necessitano di un confronto diretto perché la complessità della situazione lo richiede, oppure perché hanno difficoltà nel comprendere le interazioni e le consegne.

I più efficaci programmi di parent training utilizzano una combinazione di materiale scritto e di istruzioni verbali. Ai genitori si insegna a dare chiare istruzioni, a rinforzare positivamente i comportamenti accettabili, a ignorare alcuni comportamenti problematici, e a utilizzare in modo efficace le punizioni. Accanto all'insegnamento di tecniche comportamentali, un passaggio molto importante riguarda l'interpretazione che i genitori fanno dei comportamenti negativi del figlio. Come nel training con il ragazzo, è fondamentale lavorare sulle attribuzioni perché da queste dipende il loro vissuto e benessere, e di conseguenza il modo di porsi nei confronti del figlio.

La prima sezione di introduzione prevede la comprensione del problema, la preparazione al cambiamento e la definizione del problema. Durante gli incontri mirati alla comprensione del problema

vengono fornite delle informazioni corrette sul ADHD, si creano delle aspettative realistiche riguardo all'intervento, si raccolgono delle informazioni dai genitori rispetto all'attuale situazione e si danno informazioni sul training. Gli incontri che servono a preparare i genitori al cambiamento hanno l'obiettivo di rendere espliciti i pensieri e i comportamenti dei genitori nei confronti del figlio. Infine, durante i colloqui che servono a definire in modo più preciso il problema, ai genitori si insegna ad analizzare le situazioni, allo scopo di identificare i fattori che favoriscono l'instabilità del bambino: gli antecedenti (eventi che predicono l'insorgenza di comportamenti negativi), i comportamenti-problema (analisi precisa di quello che il bambino compie) e le conseguenze (cosa succede dopo che il bambino ha manifestato un comportamento problematico). Già durante questi primi incontri si analizza lo stretto rapporto tra le caratteristiche del bambino, quelle dei genitori e quelle delle situazioni contingenti.

La seconda fase serve ad introdurre alcune tecniche educative per la gestione del comportamento del bambino. Durante questi incontri si fornisce un aiuto ai genitori per strutturare la loro vita familiare in modo da aiutare il bambino a prevedere ciò che accadrà in famiglia, tramite la creazione di abitudini, routine, regole, e soprattutto fornendo delle informazioni di ritorno (i genitori informano il bambino su come si sta comportando). Sempre durante la seconda sezione si cerca di insegnare ai genitori ad individuare in modo più preciso i comportamenti negativi del bambino. In queste occasioni il genitore dovrebbe cercare di tentare una soluzione al problema mostrandosi come modello positivo; ovvero sottolineando la fatica e gli sforzi che ciascuna persona compie per migliorarsi. Il bambino osserva e imita i genitori, se questi sono modelli positivi, credibili e non troppo lontani da se. Con l'aiuto di un consulente, i genitori possono auto-osservarsi su come si propongono ai loro figli di fronte alle situazioni complesse e come applicano le strategie di soluzione dei problemi. Uno degli obiettivi delle terapie psicosociali è proprio quello di trasmettere al paziente buone abilità di soluzione dei problemi; per questo si utilizza il modellamento del comportamento dei genitori per trasferire queste abilità anche ai bambini. Sempre all'interno della seconda sezione, durante gli incontri successivi vengono insegnate tecniche specifiche, come ad esempio il costo della risposta, o il time-out (già accennati in precedenza) per far fronte a comportamenti gravemente disturbanti.

La terza e ultima sezione si concentra sull'uso flessibile di tutto ciò che è stato appreso durante gli incontri precedenti. In questi ultimi incontri i genitori devono imparare anche a riconoscere gli eventi "premonitori" di comportamenti problematici del bambino per riuscire ad agire con un certo anticipo ed evitare i soliti inconvenienti.

5.1.3 L'intervento a scuola

Il coinvolgimento degli insegnanti fa parte integrante ed essenziale di un percorso terapeutico per il trattamento del bambino con ADHD. La procedura di consulenza sistematica, prevede incontri regolari durante tutto l'anno scolastico, con una frequenza quindicinale per i primi tre mesi e mensile

nel periodo successivo. A questi incontri sarebbe auspicabile partecipasse l'intero team di insegnanti, per quanto riguarda le scuole elementari e i docenti col maggior numero di ore settimanali, nel caso delle scuole medie inferiori.

La consulenza sistematica agli insegnanti deve avere diversi obiettivi: 1) informare sulle caratteristiche del ADHD e sul trattamento che viene proposto; 2) fornire appositi strumenti di valutazione (questionari e tabelle di osservazione) per completare i dati diagnostici; 3) mettere gli insegnanti nella condizione di potenziare le proprie risorse emotive e migliorare la relazione con l'alunno; 4) spiegare come utilizzare specifiche procedure di modificazione del comportamento all'interno della classe; 5) informare su come strutturare l'ambiente classe in base ai bisogni e alle caratteristiche dell'alunno con ADHD; 6) suggerire particolari strategie didattiche, per facilitare l'apprendimento dell'alunno con ADHD; 7) spiegare come lavorare, all'interno della classe, per migliorare la relazione tra il bambino con ADHD e i compagni.

Solamente l'ausilio di una serie di informazioni dettagliate sulle caratteristiche del disturbo consente all'insegnante di assumere un atteggiamento più costruttivo nel rapporto con il bambino. Anche nel caso degli insegnanti, le informazioni sul ADHD permettono di ridefinire le attribuzioni: l'alunno iperattivo non si comporta così perché vuol fare impazzire le maestre, ma perché soffre di un disturbo specifico. Spesso, infatti, il docente può sentirsi minacciato nella propria immagine e nella propria autostima per le difficoltà che incontra nel contenere il comportamento dell'alunno. Questa tentazione può portare ad una progressiva diminuzione della capacità di controllare le proprie reazioni nei confronti del bambino e quindi, ad aumentare gli atteggiamenti punitivi. Se poi l'alunno manifesta frequenti comportamenti aggressivi verso i compagni, l'insegnante vivrà uno stato continuo di ansia riguardo alla sicurezza degli altri alunni. E' quindi importante che lo psicologo destini parte dei primi incontri di consulenza al potenziamento delle capacità di autocontrollo emotivo degli insegnanti, prima ancora di collaborare con loro per far acquisire un maggior autocontrollo al bambino. La parte più importante della consulenza sistematica alla scuola è quella dedicata a far apprendere all'insegnante alcune tecniche di modificazione del comportamento da applicare con l'alunno con ADHD. L'apprendimento di queste procedure richiede uno stretto contatto con lo psicologo o il pedagogista ed una frequente supervisione; infatti, se applicate con costanza e precisione, le tecniche di modificazione del comportamento non tarderanno a dare i loro frutti ed il tempo impiegato per la loro attuazione sarà un buon investimento per l'intera classe. È necessario rilevare che la consulenza sistematica agli insegnanti ha una certa utilità se tutti gli operatori sentono di formare un team per aiutare il bambino e non si fermano ad uno sterile, quanto improduttivo, gioco di sapere e potere. Un'altra area d'intervento da considerare nell'ambito della consulenza scolastica, è quella riguardante il rapporto tra il bambino e i compagni di classe. Le strategie attuabili dagli insegnanti a questo riguardo si dovrebbero integrare con un training d'addestramento alle abilità sociali. Alcuni accorgimenti per aiutare l'alunno con ADHD a migliorare il rapporto coi compagni consistono nel: 1) rinforzare gli altri alunni quando includono il bambino con ADHD nelle loro attività; 2) programmare attività in cui il

bambino con ADHD possa dare il suo contributo; 3) programmare attività nelle quali la riuscita dipende dalla cooperazione tra gli alunni; 4) quando è possibile, assegnare al bambino con ADHD incarichi di responsabilità; 5) rompere i raggruppamenti fissi tra i bambini.

5.1.4 Ogni terapia va adattata al bambino

Programmare un trattamento significa soprattutto adattare la terapia in base alla situazione sociale in cui si trova inserito il paziente. Il clinico deve tenere in considerazione diversi fattori che determinano una certa scelta terapeutica, tra cui la comorbidità del bambino, la situazione familiare (in particolare il livello socio-economico e il vissuto dei genitori stessi), la collaborazione con la scuola, la possibilità per i genitori di recarsi frequentemente presso il servizio di riferimento.

Per quanto riguarda il problema della comorbidità, è necessario suddividere le problematiche emotive (ansia o depressione) da quelle cognitive (disturbi di apprendimento, livello intellettivo ai limiti della norma) o comportamentali (compresenza di aggressività o disturbi della condotta). Se il problema riguardasse "solo" i sintomi (e anche in misura non troppo severa) un modesto uso del farmaco supportato da una consulenza sistematica a genitori e insegnanti probabilmente riuscirebbe ad arginare la situazione. Il bambino potrebbe avere un buon inserimento nel proprio ambiente di vita e gli adulti non vivrebbero più forti situazioni di stress. Questo è il caso meno problematico e anche il meno frequente. Molto più frequenti sono le situazioni in cui oltre ai sintomi del ADHD si presentano associati altri disturbi. Quando i problemi riguardano soprattutto la sfera emotiva è opportuno integrare il trattamento con un percorso terapeutico per il bambino, lavorando in particolare sulla gestione delle emozioni e sullo sviluppo di risposte comportamentali alternative a vissuti negativi di ansia o di depressione. Contemporaneamente i genitori e gli insegnanti dovrebbero essere formati in modo più specifico sulle problematiche emotive del ragazzo. Se, oltre all' ADHD, si osservano comportamenti oppositivi o aggressivi, la formazione dei genitori e degli insegnanti diventa prioritaria visto che questi si trovano spesso nella condizione di non saper affrontare le infrazioni alle regole e reagire alle frequenti provocazioni. Nel caso, infine, di compresenza di altri disordini cognitivi (disturbi di apprendimento o livelli intellettivi ai limiti inferiori della norma) è necessario accompagnare un training specifico su alcune abilità scolastiche (lettura, scrittura, soluzione di problemi aritmetici, comprensione del testo, studio). Non si tratta semplicemente di fare lezioni di ripasso ma di proporre modalità alternative per affrontare compiti cognitivi che per il bambino sono di difficile esecuzione. In ambito psicopedagogico ci sono numerose proposte di training riabilitativi su specifici aspetti cognitivi che causano ritardi di apprendimento scolastico.

Anche le caratteristiche genitoriali determinano la tipologia di intervento multimodale. Spesso i familiari presentano problemi relazionali non direttamente conseguenti alle difficoltà create dal figlio ADHD, in questo caso non è opportuno confondere il parent training con una terapia familiare: il primo mira esclusivamente a fornire ai genitori gli strumenti per la gestione e l'educazione del

bambino, la seconda, invece, può prendere in esame tutte le problematiche derivanti da un rapporto coniugale conflittuale. Il grado di coinvolgimento dei genitori nel trattamento dei bambini con ADHD dipende anche dal livello di comprensione: genitori di basso livello socio-culturale non riusciranno ad usufruire pienamente di un parent training; perciò diventa molto più utile lavorare più direttamente con la scuola, ed eventualmente con il ragazzo, se anch'egli non presenta livelli intellettivi ai limiti inferiori della norma. Proprio nei casi in cui la famiglia non ha le risorse per usufruire di un intervento psico-educativo, l'uso dei farmaci può essere di notevole aiuto, visto che questi richiedono una partecipazione ridotta della famiglia, dal punto di vista psicologico.

Come già accennato, anche la scuola ha un ruolo fondamentale in questo processo terapeutico; molto spesso insegnanti comprensivi e sensibili sono in grado di favorire un buon esito del trattamento. Il terapeuta deve essere in grado di riconoscere la qualità di questo rapporto e lavorare sensibilmente per fare in modo che si evitino reciproche colpevolizzazioni tra insegnanti e genitori e si strutturi almeno un clima di collaborazione e reciproco rispetto. Nel caso in cui quest'obiettivo sembra molto difficile da raggiungere è necessario considerare la possibilità di fare riunioni con la contemporanea presenza dei genitori e degli insegnanti, al fine di stabilire e concordare obiettivi comuni, prima di procedere con interventi specifici.

5.2 Terapie Farmacologiche

I farmaci registrati in Italia per la terapia farmacologica dell'ADHD sono il ***Metilfenidato*** somministrato in base al peso corporeo, mediamente 0,3-0,6 mg/kg/dose in due – tre dosi die, e l'***Atomoxetina*** somministrata in base al peso corporeo, mediamente 1.2 mg/kg/dose in singola dose giornaliera (raramente in due dosi dimezzate).
Il farmaco di scelta è il Metilfenidato somministrato in base al peso corporeo, mediamente 0,3-0,6 mg/kg/dose in due – tre dosi die.

5.2.1 Farmacologia clinica del metilfenidato

Il metilfenidato, appartiene alla classe degli psicostimolanti, e è uno dei farmaci attivi sul Sistema Nervoso Centrale maggiormente studiati ed utilizzati in età evolutiva. E' considerato a tuttoggi la terapia farmacologia di riferimento per bambini, adolescenti ed adulti con ADHD. Tutti gli psicostimolanti inibiscono la ricattura (reuptake) sinaptica delle monoamine bloccando il trasportatore presinaptico; alcuni ne stimolano anche il rilascio dalle terminazioni sinaptiche.

Meccanismi d'azione.

1. Blocco del reuptake delle monoamine. A differenza dell'amfetamina, il metilfenidato inibisce in maniera specifica i trasportatori sinaptici per la dopamina (DAT) e la noradrenalina e, come la cocaina, presenta minimi effetti sul rilascio sinaptico di monamine e sui meccanismi d'accumulo e rilascio dalle vescicole sinaptiche. Il metilfenidato tende a rimanere legato al DAT più a lungo (ore anziché di minuti) rispetto alla cocaina: tale meccanismo e' stato invocato per spiegare la minore potenzialità di dipendenza tra i due farmaci (vedi oltre). Si e' comunemente ritenuto che il metilfendato, come la cocaina e differentemente dall'amfetamina, mostrasse una maggiore affinità per il sistema dopaminergico rispetto al sistema noradrenergico. Studi recenti, condotti nell'animale da esperimento utilizzando tecniche di microdialisi cerebrale, hanno dimostrato che, in alcune aree cerebrali quali l'ippocampo, il metilfenidato a basse dosi (inefficaci a modulare la funzione dopaminergica nel nucleo accumbens) e' in grado di modulare i livelli extraneuronali di noradrenalina. A dosi terapeutiche il metilfenidato e la destroamfetamina, non mostrano pressoché alcun effetto sul sistema serotoninergico. Il metlfenidato, a differenza dell' amfetamina, non e' in grado di inibire l'attività' delle monoaminossidasi (MAO), principali enzimi catabolici per le monoamine, non aumentando quindi i livelli sinaptici di neurotrasmettitore.

2. Modulazione dei livelli sinaptici di dopamina. Fisiologicamente il rilascio di dopamina nello spazio sinaptico avviene sia in maniera pulsatile o "fasica" durante l'impulso nervoso che in maniera "tonica", non-pulsatile durante l'intervallo tra impulsi nervosi. I livelli extracellulari di dopamina sono regolati inoltre dalla ricattura della dopamina mendiante DAT e dai recettori presinaptici (autorecettori) che, quando stimolati, bloccano l'ulteriore rilascio della dopamina da parte del neurone. Il rapido aumento dei livelli di dopamina extracellulari determinato dal rilascio fasico correlato all'impulso nervoso viene

controbilanciato attraverso tre meccanismi: a) rapida diffusione della dopamina dalla spazio sinaptico (e successiva degradazione da parte di MAO e COMPT extra neuronali), b) ricattura della dopamina da pare del DAT situato sulla membrana presinaptica, c) inibizione dell'ulteriore rilascio dovuto all'azione della dopamina sull'autorecettore.

Basse dosi di psicostimolanti sono in grado di aumentare i livelli tonici di dopamina bloccando la ricattura del neurotrasmettitore mediato da DAT. Durante il rilascio fasico impulso-dipendente, la persistenza di livelli elevati di dopamina dovuti Il blocco del DAT fa si che si attivino gli autorecettori presinaptici impedendo un ulteriore rilascio. La differenza tra livelli di dopamina basali e quelli misurabili nei millisecondi successivi allo stimolo nervoso risulta di circa 60 volte negli animali di controllo (4 vs 250mM) ma solo di 20 volte negli animali trattati con basse dosi (0.5 mg/kg) di amfetamina (25 vs 500mM). L'effetto comportamentale netto, dovuto a tale differenza, e' quindi una diminuzione dell'attività' motoria e piuttosto che un aumento. Animali da laboratorio in cui è disunita la sintesi di DAT di circa l'80% di animali (knock-down per il DAT) mostrano livelli extracellulari di dopamina più elevati, normale attività motoria in ambiente conosciuto ma iperattivita' motoria e deficit dell'adattamento (mancata diminuzione dell'attività' motoria per esplorare l'ambiente) in ambienti nuovi e sconosciuti. In questi animali la somministrazione di psicosimolanti (amfetamina) e'in grado di diminuire l'iperattivita' motoria: tale effetto permane anche a dosi che provocano iperattivita' e stereotipe negli animali di controllo. Ciò indica che psicostimolanti possono modulare un sistema neurotrasmettitoriale in maniera pressoché opposta a seconda dello stato funzionale del sistema. Sono in pratica in grado di attivare un sistema ipofunzionante e di deprimerlo quando risulti iperfunzionante.

3. Effetti sulle funzioni esecutive. Negli ultimi 10 anni numerosi studi neuropsicologici e di neuroimaging hanno permesso di definire le caratteristiche anatomiche e funzionali dei circuiti neuronali dell'attenzione che possono essere suddivisi in tre sottosistemi: di allerta, di orientamento e di controllo esecutivo. Il sistema di controllo esecutivo coordina le risposte multiple e specifiche necessarie per identificare la presenza di un obbiettivo, e dirigere le azioni necessarie al suo raggiungimento, attivando e inibendo specifiche attività mentali, ordinando risposte multiple e verificandone l'appropriatezza per il raggiungimento dell'obbiettivo stesso. Il sistema di controllo esecutivo e' localizzato in diverse aree della corteccia prefrontale, nella circonvoluzione anteriore del cingolo e comprende i nuclei della base: permette di programmare ed eseguire comportamenti indipendenti e finalizzati. Modulandoli sulla base del "quando" e "se" , piuttosto che sul "che cosa" o "come". Le catecolamine modulano le funzioni di tutti questi sistemi: nell'animale da laboratorio sia dopamina che noradrenalina diminuiscono l'attività' spontanea dei neuroni della corteccia frontale e la risposta a nuovi stimolazioni aspecifiche, aumentando la capacità di risposta a stimoli specifici. Nella corteccia prefrontale gli effetti della stimolazione sia noradrenergica (attivazione dei recettori alpha 1) che dopaminergica (attivazione dei recettori D1, ed in parte dei D2) mostrano un andamento a "U rovesciata". Sia una stimolazione molto bassa che una troppo elevata (come ad esempio quella noradrenergica durante lo stress intenso) compromettono la modulazione dell'attenzione sostenuta,

della inibizione delle risposte automatiche e più in generale della memoria di lavoro. La capacita degli psicostimolanti di attivare sistemi catecolaminergici ipofunzionanti, inibendo, al contrario, sistemi iperfunzionanti spiegherebbe come tali farmaci possono modulare le capacità di attenzione, autoregolazione e memoria di lavoro in individui in cui tali funzioni siano compromesse come i bambini adolescenti ed adulti con ADHD, indipendentemente dal sottotipo clinico e dalle cause che abbiano determinato il disturbo.

5.2.3 Farmacocinetica del Metilfenidato.

1. Assorbimento ed emivita. L'assorbimento gastrointestinale del metilfenidato, e' rapido e pressoché completo. La somministrazione orale di metilfenidato induce un picco plasmatico dopo una-due ore con emivita di eliminazione di 3-6 ore: il farmaco inizia a mostrare la sua attività clinica dopo circa mezz'ora dalla somministrazione orale, raggiunge il picco di attività dopo un'ora, per una durata terapeutica dura circa 2-5 ore. Il metilfenidato viene quindi solitamente somministrato 2-3 volte al giorno. Esiste peraltro un a notevole variabilità di risposta clinica tra i singoli individui e l'efficacia non appare correlata con i livelli plasmatici del farmaco.

2. Metabolismo. Il metilfenidato presenta invece un rilevante metabolismo epatico (effetto di primo passaggio) dove viene idrolizzato a livello epatico prima di raggiungere il circolo. La maggior parte del farmaco viene de-esterificato ad acido ritalinico ed in misura minore metabolizzato a paraidrossi-metilfenidato. Il significativo effetto di primo passaggio spiega perché la somministrazione parenterale (endovenosa o inalatoria) modifica significativamente gli effetti clinici del farmaco che divengono simili a quelli della cocaina. Non sono state messe in evidenza interazioni tra amfetamina o metilfenidato ed i farmaci che interferiscono con il sistema degli enzimi microsomiali epatici quali gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina.

3. Enantiomeri

Il metilfenidato e' una amina secondaria con due atomi di carbonio asimmetrici. Può quindi esistere in quattro forme isomeriche: d-treo, l-treo, d-eritro e l-eritr. Inizialmente il metilfenidato in commercio era costituito per l'80% da dl-eritro e per il 20 % da dl-treo. Poiché solo gli isomeri treo sono attivi, le preparazioni attualmente in commercio non contengono più forme eritro- responsabili invece degli effetti cardiovascolari. Poiché il metilfenidato subisce un intenso metabolismo al primo passaggio epatico, i derivati idrossilati potrebbero presentare una significativa stereospecificita' nel modulare sia efficacia clinica che gli effetti indesiderati. Nel ratto l'isomero d-treo risulta più potente rispetto alla forma l-treo nell'indurre iperattivita'motoria e inibizione del reuptake di dopamina e noradrenalina. Recentemente e' stata presentata alla Food and Drug Administration degli Stati Uniti la richiesta di autorizzazione alla commercializzazione di una preparazione di d-treo metilfenidato. Studi preliminari indicano che tale preparazione mostra una durata d'azione di 8-12 ore e non presenta effetto – rebound da fine dose.

4. Effetti collaterali e controindicazioni degli psicostimolanti

Gli effetti collaterali associati all'uso del metilfenidato sono comuni a tutti gli psicostimolanti e sono in genere modesti e facilmente gestibili. I più comuni sono diminuzione di appetito, insonnia ed epigastralgie: l'insonnia può essere prevenuta evitando le somministrazioni serali, la mancanza di appetito e i disturbi gastrointestinali somministrando il farmaco dopo i pasti. Quando il farmaco è somministrato correttamente, perdita di peso o ritardo dell'accrescimento, cefalea e dolori addominali sono rari, temporanei e raramente impongono la modifica o la sospensione della terapia. Il ritardo della crescita (sia in peso che in altezza), rilevabile in alcuni soggetti, è generalmente considerato come temporaneo, nella gran parte dei casi. Recenti studi di decorso suggeriscono, però, differenze significative nelle curve di crescita di bambini ADHD trattati con psicostimolanti per almeno 24 mesi rispetto a quelli che non avevano mai assunto psicostimolanti, suggerendo l'opportunità di un attento controllo degli indici di crescita dei bambini in terapia protratta con metilfenidato. Gli psicostimolanti possono anche indurre o peggiorare movimenti involontari, tic ed idee ossessive: occorre peraltro considerare che in numerosi studi l'incidenza d'insonnia e tic non e' risultata superiore a quella riscontrata con placebo.

Il metilfenidato può indurre palpitazioni, aritmie, cianosi, tachicardia. Sono stati riportati alcuni casi di arterite cerebrale (Thomall 2006; Schteinschnaider 2000; Trugman 1988) e sette casi documentati di morte improvvisa in bambini che assumevano metilfenidato (FDA 2005) pari a 1 su 10 milioni di prescrizioni (prevalenza non significativamente diversa da quella della morte improvvisa spontanea). Poiché nei casi di morte improvvisa da amfetamina sono state riportate concomitanti anomalie strutturali del sistema cardiovascolare (es. origine anomala o stenosi congenita dell'arteria coronarica, ipertrofia valvolare o miocardica) ovvero storia familiare di aritmie ventricolari, un'attenta raccolta anamnestica comprendete storia familiare di patologia cardiovascolare precoce o episodi sincopali durante esercizio fisico (nel caso consultare il cardiologo!), dovrebbe sempre precedere la prescrizione degli psicostimolanti. L'ECG deve essere eseguito prima dell'inizio della terapia farmacologica per escludere alterazioni del tracciato clinicamente silenti.

Gli psicostimolanti possono indurre variazioni rapide del tono dell'umore (disforia) con aumento o diminuzione dell'eloquio, ansia, irritabilità, talvolta appiattimento affettivo. Questi sintomi sono più frequenti negli adulti che assumono psicostimolanti; nei bambini, dosi elevate di farmaco possono indurre, paradossalmente, sedazione e diminuzione delle capacità d'apprendimento. Occorre peraltro considerare che tale bassa incidenza di effetti collaterali emerge da studi a breve termine anche se su un elevato numero complessivo di bambini: gli studi di tossicità a lungo termine (anni) sono ancora limitati.

5. Tossicologia

Studi di tossicità animale hanno mostrato come alte dosi di stimolanti (25 mg/kg di amfetamine s.c. nel ratto vs 0.3- 0.5 mg/kg nel bambino) possono indurre alterazioni dei terminali serotoninergici e dopaminergici in aree specifiche del Sistema Nervoso Centrale. Altre evidenze mostrano che, almeno negli animali adulti, tali alterazioni sono rapidamente reversibili. Recentemente e' stato dimostrato che dosi simili a quelle utilizzate in clinica (2 mg/kg) di metilfenidato somministrate per lungo tempo per via orale possono causare in animali molto giovani (prepuberi), ma non in animali adulti, una diminuzione persistente (mesi) e selettiva della densità dei DAT a livello striatale. Il significato clinico di questo dato e' ancora controverso.

Altri studi mostrano che dosi elevate (oltre 40mg/kg per due anni) di metilfenidato possono indurre tumori epatici nei roditori (Dunnick & Hailey 1995), ma tale evenienza non e' mai stata riferita nell'uomo. Il NIH Consensus Statement sull'ADHD suggerisce cautela nell'uso di dosi estremamente alte di psicostimolanti indicando peraltro che dosi circa trenta volte superiori a quelle utilizzate nei bambini (intossicazione grave) potrebbero produrre tali effetti tossici (NIH 1998).

6. Potenziale d'abuso

Nei bambini, gli effetti terapeutici degli psicostimolanti non diminuiscono con l'uso prolungato, l'abuso e la dipendenza sono praticamente inesistenti. Ciononostante, il numero elevato di bambini ed adolescenti con ADHD che assumono psicostimolanti per periodi prolungati ha stimolato numerosi studi per verificarne, nell'animale da esperimento, il potenziale di abuso.

Nei roditori, una delle conseguenze della somministrazione ripetuta di sostanze amfetamino-simili e' costituito dall'incremento di alcuni comportamenti indotti da stimolanti (attività motoria, attività esploratoria anche in ambiente conosciuto, stereotipie) in risposta a somministrazioni ripetute. Tale aumento, che tende a persistere anche dopo periodi prolungati di astinenza, viene definito sensibilizzazione comportamentale ed e' stato suggerito che tale processo possa essere implicato nello sviluppo della dipendenza. Lo sviluppo della *sensibilizzazione comportamentale* e' stato estensivamente dimostrato per somministrazioni di dosi medio-alte di amfetamina e cocaina; al contrario pochi studi hanno misurato gli effetti di somministrazioni ripetute di metilfenidato ed i risultati di questi studi appaiono controversi.

La comparsa della sensibilizzazione da metilfenidato appare modulata da diversi fattori quali le dosi del farmaco, la via di somministrazione (orale o parenterale: si veda il paragrafo sul metabolismo), il pattern e la durata delle somministrazione, il contesto ambientale in cui la somministrazione avviene: gabbia abituale o ambiente sconosciuto (open-field), stato di attività dell'animale (es. correlata al ciclo luce o buio). Somministrazioni parenterali ripetute di basse dosi di metilfenidato (0.5 mg/kg) possono indurre nel ratto sensibilizzazione comportamentale cui corrisponde un aumento significativo di release di noradrenalina nell'ippocampo (ma nessuna modificazione dei livelli extacellulari di dopamina

nell'accumbens): tali effetti sono stati misurati in animali adulti, mentre non esistono studi che utilizzino la somministrazione orale in animali molto giovani.

L'estrapolazione di questi dati all'uomo, e al bambino in particolare, e' difficile: esistono pochissimi studi su animali molto giovani e nessuno sui fenomeni di sensibilizzazione comportamentale in modelli animali di ADHD. Sebbene sia metilfenidato che cocaina bloccano il trasportatore per la dopamina ed il metilfenidato risulti più potente della cocaina in tale azione farmacologia, studi effettuati nell'uomo mediante Tomografia ad Emissione di Positroni (PET), mostrano importanti differenze farmacocinetiche e farmacodinamiche tra i due composti: quando il metilfenidato viene assunto con dosi e modalità (via orale) "terapeutiche" presenta una cinetica marcatamente differente da cocaina ed amfetamina assunte per via parenterale e mostra minore o nessuna capacità di indurre euforia con potenziale d'abuso significativamente inferiore (Volkow & Swanson 2003). Esistono alcune evidenze (rapporti di polizia) che modeste quantità di metilfenidato possono essere utilizzate in maniera illecita (per via parenterale), ma i tassi di uso illegale di metilfenidato sono molto bassi.

Una metanalisi dei dati di letteratura a tutt'oggi disponibili, indica che, indipendentemente dall'eventuale sensibilizzazione al metilfenidato, l'esposizione precoce al trattamento farmacologico di bambini con ADHD, piuttosto che favorire, previene l'abuso di sostanze psicotrope in adolescenza o in giovane età adulta (Odd Ratio 1.9; Wilens et al. 2003). Possibili meccanismi di tale effetto protettivo includono: riduzione dei sintomi dell'ADHD, sopratutto dell'impulsività, miglioramento del rendimento scolastico e delle relazioni con coetanei e adulti di riferimento, possibile riduzione della evoluzione verso il disturbo di condotta e successivamente verso il disturbo antisociale di personalità (Taylor et al. 2004).

5.2.4 Farmacologia clinica dell'atomoxetina

Meccanismo d'azione: Blocco selettivo del reuptake della noradrenalina

L'Atomoxetina, è un inibitore selettivo della ricaptazione della noradrenalina a livello presinaptico, con minima attività sui trasportatori di altre monoamine quali dopamina o serotonina.

Poiché in corteccia cerebrale, ma non nello striato né nell'accumbens la dopamina viene ricatturata anche, se non principalmente, dal trasportatore per la noradrenalina (Carboni et al. 1990 Moron et al. J neuroscience 2002), il blocco del trasportatore della noradrenalina induce, in corteccia ma non in altre aree cerebrali, un aumento dei livelli extracellulari di sia di noradrenalina che di dopamina (Bymaster et al. 2002, Swanson et al. 2006). Ciò comporta una modulazione delle funzioni cognitive della corteccia prefronatale ma nessuna interferenza apparente con i sistemi dopaminergici mesolimbici (n. accumbens) con conseguente assenza di potenziale d'abuso, né con quelli mesostriatali, con assenza di interferenza sui meccanismi di regolazione del movimento involontario.

Farmacocinetica

1. Assorbimento

L'atomoxetina è assorbita rapidamente dopo somministrazione orale ed il cibo influisce poco su tale assorbimento. La concentrazione plasmatica massima di farmaco è raggiunta dopo 1-2 ore, con un'emivita plasmatica di eliminazione di circa 5 ore. Malgrado tale breve emivita plasmatica, il farmaco esercita effetti clinici prolungati nell'arco delle 24 ore, per cui è possibile ricorrere ad un'unica somministrazione giornaliera. Dopo somministrazione ripetuta di una singola dose giornaliera e' stata misurata una persistente diminuzione dei livelli plasmatici del principale metabolita cerebrale della noradrenalina (Didirossi fenilglicole, DHPG): indicando che la ricattura della noradrenaliina e quindi il suo metabolismo intraneuronale rimangono inibiti più a lungo della persistenza del farmaco nel plasma (Biek et al. 2005), permettendo un'unica somministrazione giornaliera.

2. Metabolismo

L'Atomoxetina si lega per il 98% alle proteine plasmatiche, ed è metabolizzata nel fegato dal citocromo P450 2D6. In caso di somministrazione contemporanea di atomoxetina con inibitori del CYP2D6, come fluoxetina, paroxetina o chinidina, il catabolismo del farmaco è più lento. Una frazione della popolazione, costituita dal 7% dei Caucasici e dal 2% degli Afro-Americani, sono caratterizzati da isoforme meno efficienti del citocromo P450 2D6 (metabolizzatori lenti). Nei metabolizzatori lenti, l'emivita di atomoxetina può arrivare a circa 20 ore, producendo picchi di concentrazione di farmaco fino a 5 volte maggiori. Sebbene di norma, a parità di dose assunta, nei metabolizzatori lenti non siano stati osservati maggiori effetti indesiderati rispetto ai metabolizzatori rapidi, particolare attenzione deve essere prestata all'associazione con altri farmaci inibitori del CYP2D6. Il principale metabolita ossidativo di atomoxetina è rappresentato da 4-idrossi-atomoxetina, che viene glucuronidata. Questo metabolita inibisce con la stessa potenza dell'atomoxetina il trasportatore della noradrenalina, ma è presente in concentrazioni molto basse nel plasma (1% della concentrazione di atomoxetina nei metabolizzatori rapidi e 0,1% della concentrazione di atomoxetina nei metabolizzatori lenti). L'Atomoxetina viene escreta principalmente come 4-idrossi-atomoxetina-*O*-glucuronide, fondamentalmente con le urine (oltre l'80% della dose) e, in minor proporzione, nelle feci (meno del 17% della dose). Meno del 3% della dose di atomoxetina viene escreta in forma immodificata (Suer et al. 2005)

1. Risposta clinica

L'efficacia di atomoxetina sui sintomi dell'ADHD è stata esaminata in numerosi studi clinici che hanno coinvolto più di 6000 pazienti (circa 5000 erano bambini e adolescenti). Complessivamente, tutti gli studi clinici hanno fornito l'evidenza dell'efficacia di atomoxetina, somministrata 1 o 2 volte al giorno, nel trattamento dell'ADHD. Il trattamento con atomoxetina è risultato associato ad un significativo miglioramento non solo dei sintomi cardine del disturbo ma anche del funzionamento familiare, scolastico e sociale. Ai fini della registrazione in Nord America, l'efficacia di atomoxetina sui sintomi

cardine dell'ADHD è stata dimostrata in 6 trial registrativi, randomizzati, a gruppi paralleli, in doppio-cieco verso placebo, in cui sono stati arruolati più di 1000 bambini e/o adolescenti (28, 31, 33, 34). Tutti e sei gli studi di efficacia presentavano un disegno simile, con durata di trattamento, compresa tra 6 e 9 settimane, con dosi (tra 0.5 e 2 mg/kg/die) e modalità di somministrazione (una o due volte al giorno) del farmaco variabili.

2. Azione a lungo termine e opportunità di interruzione della terapia dopo un anno

Uno studio in doppio cieco su 604 bambini ed adolescenti, di età compresa tra 6 e 15 anni, condotto dall'Azienda e presentato nel dossier di registrazione, (Michelson et al. 2004) ha evidenziato che l'atomoxetina è statisticamente superiore al placebo nel miglioramento del quadro clinico e nel prevenire le recidive a 12 e 18 mesi (Buitelaar et al. 2007). In base a questi dati è possibile che molti pazienti cui sia stata somministrata atomoxetina per un anno con buoni risultati possano consolidare nel tempo tali benifici e godere di un periodo prolungato di sospensione della terapia farmacologica.

3. Risposta in presenza di comorbidità

In presenza di comorbidità, l'atomoxetina oltre che migliorare i sintomi di ADHD, migliora i sintomi d'ansia, sebbene con un effect size minore (0.50) di quello misurabile sui sintomi di ADHD, senza peggiorare sintomi depressivi (Kratochvil et al. 2005) od i tic vocali o motori (Allen et al. 2005) eventualmente associati; il miglioramento degli eventuali sintomi di oppositvità/ provocatorietà osservabile in corso di terapia con Atomoxetina appare correlato con la magnitudine degli effetti clinici sull'ADHD (Hazell 2006; Biederman 2007).

Titolazione della dose e modalità di somministrazione

La somministrazione di atomoxetina viene iniziata al dosaggio di 0,5 mg/kg/die. Tale dose dovrebbe essere mantenuta per 7 giorni, prima di essere aumentata progressivamente in funzione della risposta clinica e della tollerabilità. La dose di mantenimento consigliata è di circa 1,2 mg/kg/die (in base al peso del paziente e ai dosaggi di atomoxetina disponibili). Efficacia e sicurezza dell'atomoxetina sono state valutate in modo sistematico fino a dosi totali giornaliere di 1,8 mg/kg/die (Michelson et al. 2001).

Per quanto esista una variabilità individuale nel tempo di risposta al trattamento, generalmente l'effetto terapeutico di atomoxetina si manifesta appieno a partire dalla 4ª settimana di trattamento. Durante il primo mese, infatti, si assiste ad una riduzione dei sintomi che diviene ancora più evidente nelle settimane successive. E' ipotizzabile che questa gradualità nel manifestarsi dell'effetto del farmaco, che tende a rafforzarsi progressivamente, sia dovuta al sommarsi di un'azione immediata legata a variazioni neurotrasmettitoriali a livello sinaptico, e di un'azione più lenta, che si sviluppa nel tempo, sulla regolazione recettoriale. E' quindi importante che il medico spieghi al paziente e ai suoi familiari che, a differenza del metilfenidato, l'effetto di atomoxetina si manifesta in maniera graduale e

progressiva e che è necessario aspettare uno-due mesi per una valutazione attendibile e definitiva della risposta.

Tollerabilità e sicurezza

La sicurezza a breve e a lungo termine e la tollerabilità di atomoxetina, sono stati valutati, nell'ambito degli studi clinici su 3294 bambini e adolescenti con ADHD, con più di 1700 soggetti trattati per almeno 6 mesi, 1200 trattati per almeno 1 anno e 425 trattati per più di 2 anni. La maggior parte dei pazienti è stata trattata con una dose totale quotidiana che variava da 1.2 a 2.0 mg/kg/die. Un numero basso, ma significativamente maggiore di pazienti trattati con atomoxetina (4.1%), rispetto a quelli trattati con placebo (1.2%), ha abbandonato il trattamento per la comparsa di eventi avversi. Il tasso d'interruzione dovuto alla comparsa di eventi avversi era sovrapponibile nei pazienti che assumevano il farmaco due volte al giorno (3.8%) e in quelli che lo assumevano in monosomministrazione (4.4%), nei pazienti con meno di 12 anni (6.0%), e in quelli con più di 12 anni (6.1%). Una medesima tipologia e gravità di eventi avversi è stata osservata in tutti gli studi pediatrici. Gli eventi avversi più comuni nei pazienti che assumevano atomoxetina rispetto a quelli che assumevano il placebo, comprendevano:

- Disturbi gastrointestinali. Nausea e vomito possono verificarsi all'inizio del trattamento. Si tratta, in genere, di effetti di entità lieve o moderata, di breve durata e che raramente sono stati causa di interruzione del trattamento durante gli studi clinici (Michelson et al. 2002).
- Riduzione dell'appetito e calo ponderale. Una percentuale di pazienti variabile, oscillante tra il 7 ed il 24% secondo gli studi, riferisce una riduzione dell'appetito all'inizio del trattamento con atomoxetina, rispetto al 6-7% dei pazienti trattati con placebo (Kelsey et al. 2004; Michelson et al. 2001, 2002; Weiss et al. 2005). L'effetto anoressizzante raggiunge il suo picco quando la dose viene incrementata, per poi diminuire con il tempo. La riduzione dell'appetito si associa ad un lieve calo ponderale che tende a limitarsi nel tempo. Gli effetti sull'appetito e sul peso sono dose-dipendenti.
- Sonnolenza ed astenia. Questi effetti indesiderati sono stati riportati da Michelson et al. (2002) nel 10,6% dei pazienti trattati e da Kelsey et al. (2004) nel 14,5% e nel 9,9%, rispettivamente. Weiss et al.(2005) hanno riferito sonnolenza nel 17% dei pazienti trattati.
- Effetti cardiovascolari. Il trattamento con atomoxetina è stato associato ad un aumento statisticamente significativo ma transitorio e non clinicamente rilevante della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca. In particolare, negli studi pediatrici controllati con placebo, i pazienti trattati con atomoxetina hanno evidenziato un incremento medio della frequenza cardiaca di circa 6 battiti/minuto ed un incremento medio della pressione sistolica e diastolica di circa 2 mm Hg rispetto al placebo. Effetti analoghi sulla pressione arteriosa e la frequenza cardiaca sono stati osservati nello studio di comparazione con metilfenidato, nel gruppo di soggetti trattati con tale

farmaco. Non sono state osservate aritmie durante il trattamento con atomoxetina (Wernicke et al. 2002).

- Nei metabolizzatori lenti si verificano in genere aumenti lievemente maggiori della frequenza cardiaca e cali ponderali lievemente più marcati, ma non hanno una significatività clinica rispetto ai metabolizzatori rapidi (Wernicke et al. 2002). L'effetto anoressizzante e la sonnolenza legata al trattamento possono essere limitati diminuendo la dose, somministrando il farmaco in dosi suddivise o dopo un pasto completo, oppure somministrando il farmaco la sera.

L'osservazione di pazienti inclusi in studi clinici di durata superiore a due anni indica che gli effetti collaterali riportati più frequentemente negli studi a lungo termine sono analoghi a quelli osservati negli studi in acuto e la loro incidenza tende a ridursi marcatamente dopo i primi tre mesi di trattamento.

Potenziale d'abuso

L'atomoxetina non modifica la funzione dopaminergica livello del nucleo accumbens, suggerendo l'assenza di potenziale d'abuso. Ciò e' stato confermato mediante studi sia su primati non umani che su consumatori non dipendenti di stimolanti. Primati non umani, cui era stato insegnato a scegliere tra acquisizione di cibo mediante leva e somministrazione endovenosa di farmaco (cocaina, metilfenidato, amfetamina, atomoxetine, desomopramina o soluzione fisiologica), preferivano il cibo ad atomoxetina o desimipramina, ma non agli psicostimolanti (Gasior et al. 2005). Soggetti umani abituati a riconoscere gli effetti degli psicotimolanti senza essere dipendenti, erano in grado dopo somministrazione orale in doppio cieco di riconoscere gli effetti attivanti di metilfenidato ed amfetamina, senza riportarli dopo assunzione di triazolam o atomoxetina (Lile et al. 2006).

Per un confronto dettagliato tra le diverse opzioni di terapia farmacologica possono essere utili sia le linee guida del *National Institute for Clinical Excellence* (NICE 2006; www.nice.org.uk) del Servizio Sanitario Pubblico Inglese (NHS) che le più recenti linee guida europee (Banachewski et al. 2006). Utili per l'inquadramento e la gestione del bambino con ADHD le linee guida dello Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/52/index.html.

Effetti indesiderati rari, ma potenzialmente gravi, dell' atomoxetina

Dopo l'immissione in commercio di atomoxetine nel Regno Unito (2004), l'ente regolatorio britannico (*Medicines and Health Care Products Regulatory Agency*- MHRA) ha raccolto le segnalazioni spontanee di eventi avversi manifestatisi in persone che avevano assunto atomoxetina e le ha confrontate con le informazioni disponibili anche da altre fonti (FDA degli Stati Uniti e l'Ente Regolatorio Canadese-).

Sulla base delle segnalazioni spontanee all'MHRA, oltre i più comuni eventi avversi segnalati per metilfenidato (nausea, vomito, cefalea, irritabilità e aggressività) per l'atomoxetina sono stati evidenziati anche : aritmie cardiache, insufficienza epatica acuta, convulsioni e ideazione suicidaria. Poiché al momento della immissione in commercio degli stimolanti i rischi dei farmaci erano stati monitorati con minor rigore rispetto alle pratiche attuali, tali eventi avversi hanno indicato l'opportunità di riconsiderare la tollerabilità anche degli stimolanti, soprattutto rispetto agli eventi avversi rari ma potenzialmente gravi sopra indicati.

1.Convulsioni.

Sebbene nessun dato degli studi pre-clinici, né alcuna evidenza ricavabile dagli studi clinici (dai quali erano però stati esclusi i soggetti con epilessia) suggerisse la possibilità di tale evento avverso, le convulsioni di natura epilettica sono state l'evento avverso serio riportato con maggiore frequenza (200 segnalazioni su un totale di 2.2. milioni di soggetti trattati). Sebbene molti dei casi riportati avevano precedentemente riferito convulsioni o assumevano farmaci potenzialmente epilettogeni, in 4 casi l'assunzione di atomoxetine era correlabile all'evento. E' peraltro possibile che poiché la diminuzione della soglia epilettogena e' riportata tra le caratteristiche degli stimolanti individui predisposti siano stati trattati con atomoxetina.

Sia per l'atomoxetina che per il metilfenidato appare quindi di particolare importanza un'accurata anamnesi, prima della prescrizione ed una particolare attenzione nel monitoraggio soprattutto sei soggetti con possibile predisposizione all'epilessia. Tali farmaci non dovrebbero essere prescritti in presenza di epilessia instabile.

2. Effetti cardiovascolari

L'atomoxetina può indurre lieve aumento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca che andrebbero monitorate nel corso della terapia. L'MHRA ha ricevuto segnalazioni di un prolungamento del tratto QT dell'ECG, non tali da permettere di stabilire un legame con l'assunzione del farmaco: appare peraltro opportuna particolare attenzione in caso di somministrazione contemporanea di farmaci che possano inibire il citocromo P 450 2D6 (es. fluoxetina). Tuttavia, come per tutti gli psicostimolanti è necessaria un'attenta valutazione anche anamnestica della storia cardiovascolare del paziente prima di intraprendere la terapia e un controllo della funzionalità cardiovascolare durante la cura.

Un'attenta raccolta anamnestica comprendente storia familiare di patologia cardiovascolare precoce o episodi sincopali durante esercizio fisico (nel caso consultare il cardiologo!), deve precedere la prescrizione di entrambe le classi di farmaci. L'ECG deve essere eseguito prima dell'inizio della terapia farmacologica per escludere alterazioni del tracciato clinicamente silenti.

3. Tossicità epatica.

Nel 2004 sono stati riportati 2 casi di grave tossicità epatica acuta, risoltasi dopo la sospensione ma ricomparsa, in un caso, dopo ri-somministrazione. La revisione di tutti gli eventi avversi riportati nei trenta mesi successive (nessun nuovo caso), indica che tali eventi, potenzialmente gravi, sono rari e di natura idiosincrasica (verosimilmente auto-immune), senza nessuna apparente correlazione con la durata della assunzione o la dose del farmaco. E' da tempo nota la possibile moderata tossicità epatica degli psicostimolanti.

4. Ideazione suicidaria

Negli ultimi anni, l'FDA ha messo a punto specifiche metodiche per valutare i comportamenti suicidari indotti da farmaci nel corso degli studi clinici, basate sulla ricerca automatica di parole riportate nelle schede cliniche degli studi (es. nella sezione "commenti dell'investigatore") riferibili ad comparsa di irritabilità o ideazioni / comportamenti suicidari. In conformità a tale approccio sono stati analizzati 12 studi con atomoxetina controllati con placebo effettuati su bambini ed adolescenti. Tra i 1357 pazienti pediatrici trattati con atomoxetina sono stati identificati 6 casi di eventi correlati a comportamento suicidario (di cui un caso di tentativo di suicidio e cinque casi di ideazione suicidaria); nessuno di tali eventi è stato rilevato nei soggetti che avevano assunto placebo. Questi numeri corrispondono ad una frequenza dello 0,44% nei pazienti trattati con atomoxetina (0.37% riguardo all'ideazione suicidaria e 0.07 per quanto riguarda il tentativo di suicidio). I bambini in cui si sono verificati questi eventi avevano un'età compresa tra 7 e 12 anni. Sebbene nessun caso di suicidio si sia verificato nei pazienti trattati con atomoxetina nel corso di studi clinici, sulla base di tali risultati è stata effettuata, in tutto il mondo, una variazione del foglietto illustrativo e del riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Sono stai riportati al MHRA più di 400 casi di ideazione o comportamento suicidario in bambini ed adolescenti che assumevano atomoxetina: nella maggioranza dei casi i soggetti assumevano anche altri farmaci o venivano riferite altre patologie concomitanti (soprattutto disturbi dell'umore).

Tali segnalazioni non sono state mai raccolte in maniera sistematica per gli psicostimolanti, che verosimilmente potrebbero peggiorare disturbi dell'umore potenzialmente associati, inducendo comportamenti suicidari. E' quindi raccomandabile, una valutazione attenta dello stato psichico del bambino o dell'adolescente sia prima della prescrizione (sia di atomoxetina che di psicostimolanti) che durante il follow-up.

In conformità a quanto sopra riportato, appare evidente che la decisione di intraprendere la terapia farmacologica deve basarsi sulla attenta valutazione dei rischi sia della prescrizione farmacologica (eventi avversi) che della non prescrizione: aggravamento progressivo della psicopatologia in atto con diminuzione significativa delle capacità di inserimento scolastico, lavorativo, familiare e di "funzionamento globale", aggravamento delle eventuali comorbidità, evoluzione sfavorevole verso altra psicopatologia quale disturbo antisociale di personalità o disturbi da abuso di sostanza etc.

Qualora si decida per la prescrizione farmacologica, le ultime Linee Guida Europee (Banachewski et al. 2006) raccomandano:

Prima della prescrizione** sia di **Atomoxetina** che di **metilfenidato:

-Effettuare accurato esame fisico

-Verificare la possibilità di un'anamnesi personale positiva per epilessia

-Valutazione basale di tutta la possibile psicopatologia (incluso suicidalità)

-Considerare il rischio cardiovascolare:

Cardiopatie strutturali (talvolta difficilmente riferibili o evidenziabili)

Anamnesi familiare positiva per cardiopatia ad esordio precoce

Indagare sempre su possibili sincopi durate esercizio fisico.

Durante il monitoraggio: indagare sulla comparsa di

-Convulsioni

-Irregolarità cardiache (palpitazioni, sincope etc.)

-Segni di danno epatico (es. Sintomi simil-influenzali)

-Irritabilità e ideazione o comportamenti suicidari.

5.2.5 Altre terapie farmacologiche

Gli antidepressivi triciclici, gli SSRIs, gli antipsicotici, i neurolettici, le benzodiazepine e altri farmaci ad azione sul SNC vengono talora utilizzati nella terapia farmacologica di soggetti affetti da ADHD. In genere si tratta di casi di comorbidità in cui è necessario associare agli psicostimolanti, farmaci elettivi per l'ADHD, altre sostanze specifiche per le patologie associate all'ADHD.

5.3 Terapie combinate

Lo studio MTS condotto dal NIH ha dimostrato che i migliori risultati nella terapia dell'ADHD si ottengono con la terapia combinata (psico-comportamentale e farmacologica). Qualora la sola terapia psico-comportamentale non fosse sufficiente per il trattamento della sindrome, andrebbe attuata la terapia combinata, farmacologica e non farmacologica.

Bibliografia

Si riportano i principali lavori scientifici consultati dal Comitato Scientifico del Registro Italiano ADHD nella stesura del presente protocollo

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edn. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994
2. American Academy of Pediatrics. The classification of child and adolescent mental diagnoses in primary care. Diagnostic and statistical manual for primary care (DSM-PC), child and adolescent version. Elk Grove Villane, IL: American Academy of Pediatrics, 1996
3. Green M, Wong M, Atkins D, et al. Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. Council on Scientific Affairs, American Medical Association. Technical Review No.3 (Prepared by Technical Resources International, Inc. under Contract No. 290-94-2024.). Agency for Health Care Policy and Research, AHCPR Publication No. 99-0050. Rockville, MD, 1999.
4. Gallucci F, Bird HR, Berardi C, Gallai V, Pfanner P, Weinberg A. Symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder in an Italian school sample: findings of a pilot study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1993; 32:1051-1058.
5. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision, Vol 3. Geneva; World Health Organization, 1994.
6. Taylor E, Sergeant J, Doepfner M, et al. Clinical guidelines for hyperkinetic disorder. European Society for Child and Adolescent Psychiatry. Eur Child Adolesc Psychiatry 1998; 7:184-200.
7. Lord J, Paisley S. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of methylphenidate for hyperactivity in childhood. London: National Institute for Clinical Excellence, Version 2, August 2000.
8. Swanson JM, Kraemer HC, Hinshaw SP, et al. Clinical relevance of the primary findings of the MTA; success rates based on severity of ADHD and ODD symptoms at the end of treatment. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2001; 40:168-179.
9. MTA Cooperative Group National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD Follow-up: 24 Month Outcomes of Treatment Strategies for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Pediatrics 2004; 113: 754-761.
10. Allen AJ, Kurlan RM, Gilbert DL, Coffey BJ, Linder SL, Lewis DW, Winner PK, Dunn DW, Dure LS, Sallee FR, Milton DR, Mintz MI, Ricardi RK, Erenberg G, Layton LL, Feldman PD, Kelsey DK, Spencer TJ.. Atomoxetine treatment in children and adolescent with ADHD and comorbid tic disorders. Neurology 2005, 65: 1941-49
11. Banaschewski T, Coghill D, Santosh P, Zuddas A, Asherson P, Buitelaar J, Danckaerts M, Dopfner M, Faraone SV, Rothenberger A, Sergeant J, Steinhausen HC, Sonuga-Barke EJ,

Taylor E. Long-acting medications for the hyperkinetic disorders : A systematic review and European treatment guideline. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2006; 15: 476-95.

12. Biederman J, Spencer TJ, Newcorn JH, Gao H, Milton DR, Feldman PD, Witte MM. Effect of comorbid symptoms of oppositional defiant disorder on responses to atomoxetine in children with ADHD: a meta-analysis of controlled clinical trial data. Psychopharmacology. 2007; 190:31-41,
13. Buitelaar JK, Michelson D, Danckaerts M, Gillberg C, Spencer TJ, Zuddas A, Faries DE, Zhang S, Biederman J. A randomized, double-blind study of continuation treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder after 1 year. Biol Psychiatry 2007; 61: 694-9
14. Hazell P, Zhang S, Wolanczyk T, Barton J, Johnson M, Zuddas A, Danckaerts M, Ladikos A, Benn D, Yoran-Hegesh R, Zeiner P, Michelson D. Comorbid ODD and the risk of relapse during 9 months of atomoxetine treatment for ADHD. Eur. Child and Adolescent Psychiatry 2006, 15: 105-110
15. Kaufman J., Birmaher B., Rao U., & Ryan N. (2004). Test K-SADS-PL. Trento: Erickson.
16. Kelsey DK, Sumner CR, Casat CD, et al. Once-daily atomoxetine treatment for children with Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder, including an assessment of evening and morning behavior: A double-blind, placebo-controlled trial. Pediatrics 2004; 114: e1-e8
17. Kratochvil CJ, Newcorn JH, Arnold LE, Duesenberg D, Emslie GJ, Quintana H, Sarkis EH, Wagner KD, Gao HT, Michelson D, Biederman J. Atomoxetine alone or combined with fluoxetine for treating ADHD with comorbid depressive or anxiety symptoms. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2005; 44: 915-924.
18. Lile JA, Stoops WW, Durell TM, Glaser PE, Rush CR. Discriminative-stimulus, self-reported, performance, and cardiovascular effects of atomoxetine in methylphenidate-trained humans. Exp Clin Psychopharmacol. 2006;14: 136-47.
19. Marzocchi G.M. & Cornoldi C. (2000). Una scala di facile uso per l'individuazione di comportamenti problematici dei bambini con deficit di attenzione e iperattività. *Psicologia Clinica dello Sviluppo, 4*, 43-61.
20. Marzocchi GM, Oosterlaan J, De Meo T, Di Pietro M, Pezzica S, Cavolina P, Sergeant J, Zuddas A. Scala di valutazione dei Comportamenti Dirompenti per insegnanti (SCOD-I): validazione e standardizzazione di un questionario per la valutazione dei comportamenti dirompenti a scuola. *Giornale di Neuropsichiatria Età Evolutiva* 2001;21:378–93.
21. Marzocchi GM, Oosterlaan J, De Meo T, Di Pietro M, Pezzica S, Ancilletta B, Sergeant J, Zuddas A. Comportamenti di disattenzione, iperattività e oppositività secondo i genitori: un questionario per la valutazione dei comportamenti dirompenti (SCOD-G) in età evolutiva. *Psichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza* 2003;70:19–28.

22. Michelson D, Faries D, Wernicke J et al. Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized, placebo-controlled, dose-response study. Pediatrics 2001, 108: e83
23. Michelson D, Buitelaar JK, Danckaerts M, et al. Relapse prevention in pediatric patients with ADHD treated with atomoxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Am Acad Chil Adolesc Psychiatry 2004; 43: 896-904
24. Michelson D, Allen AJ, Busner J et al. Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention-deficit/hyperac-tivity disorder: A randomized, placebo-controlled study. Am J Psychiatry 2002, 159: 1896-1901
25. Mugnaini D, Masi G, Brovedani P, Chelazzi C, Matas M, Romagnoli C, Zuddas A Teacher reports of ADHD symptoms in Italian children at the end of first grade. Eur Psychiatry 2006;21:419-426
26. Pelham WE, Gangy EM, Greenslade KE, Milich R. Teacher ratings of DSM-III-R symptoms for the disruptive behavior disorders. *J Am.Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992;31:210–8.
27. Pillow DR, Pelham WE, Hoza B, Molina BSG, Stultz CH. Confirmatory factor analyses examining, attention deficit hyperactivity disorder symptoms and other childhood disruptive behaviors. *J Abnorm Child Psychol* 1998;26:293–309.
28. Sauer JM, Ring BJ, Witcher JW. Clinical pharmacokinetics of atomoxetine. Clin Pharmacokinet. 2005;44(6):571-90
29. Società Italiana di NeuroPsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza SINPIA Linee Guida per il disturbo da deficit attentivo con Iperattività (ADHD) in età evolutiva. I: Diagnosi e la terapia farmacologia (a cura di G.Masi & A:Zuddas) *Giornale di Neuropsichiatria dell'Eta' Evolutiva* 24 (suppl.1) : 41-87:2004
30. E. Taylor, M. Dopfner, J. Sergeant, P. Asherson, T. Banaschewski, J .Buitelaar, D. Coghill, M .Danckaerts, A. Rothenberger, E. Sonuga-Barke, HC. Steinhausen, A. Zuddas. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder - first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 13 (Suppl 1):I-7-I-30, 2004
31. Weiss M, Tannock R, Kratochvil C, et al. A randomized, placebo-controlled study of once-daily atomoxetine in the school setting in children with ADHD. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2005; 44: 647-655
32. Wernicke JF, Kratochvil CJ. Safety profile of atomoxetine in the treatment of children and adolescents with ADHD. J Clin Psychiatry 2002; 63 (Suppl.12): 50-55
33. Zuddas A, Marzocchi GM, Oosterlaan J, Cavolina P, Ancilletta B, Sergeant JA, Factor structure and cultural aspects of Disruptive Behaviour Disorders symptoms in Italian children. *European Psychiatry* 2006; 21: 410-8.
34. Busnelli C., Dall'Aglio E. & Faina P. (1974). Questionario Scala D'ansia per l'Eetà Evolutiva. Firenze: OS.

35. Biancardi A. & Nicoletti C. (2005). Batteria per la discalculia evolutiva. Torino: Omega Edizioni.

36. Cornoldi C. & Colpo G. (1998). Prove di lettura MT per la scuola elementare – 2. Firenze: OS.

37. Sartori G., Tressoldi P.E. & Job R. (1995). Batteria per la valutazione della dislessia e della disortografia in età evolutiva. Firenze: OS.

38. Cornoldi C., Lucangeli D. & Bellina M (2001). Test AC-MT 6-11. Trento: Erickson.

ADHD FLOW CHART

ADHD - Gerarchia della visibilità delle informazioni dei pazienti

- Ad ogni codice-paziente sono associati i codici delle strutture abilitate a seguire il paziente (cod. NPI terr, cod. CENTRO e cod. PEDIATRA)
- E' previsto che, durante le varie visite, un paziente possa cambiare NPI terr, CENTRO o PEDIATRA

Tabella delle attività distinta per 'status' del paziente

	NPI (*)	Pediatra	Centro
Registrazione (e 1ª visita)	x		x
Valutazione diagnostica e	**x**		**x**
Arruolamento	**x**		**x**
Terapia farmacologica			x
Sospensione o interruzione della terapia farmacologica a causa di evento avverso	x	x	x
Scheda evento avverso *(inserimento dell'evento)*	x	x	x
Segnalazione evento avverso *(al Ministero)*	x	x	x
Modifica della terapia farmacologica			x
Terapia non farmacologica	x		
Dose Test			x
Visite 7°gg ed al 1°mese			x
Visite 6° 12°, 18° e 24° mese	x(1)		x(2)
Altre visite *(comprese le visite extra)*	x	x	

Note della tabella:

(1): solo per le schede relative alla terapia non farmacologica
(2): per le schede relative alla terapia farmacologica ed a tutte le altre
(*) **Servizi Territoriali**

REGISTRO ITALIANO DELLA SINDROME DA IPERATTIVITÀ E DEFICIT DI ATTENZIONE (ADHD)

PROCEDURE OPERATIVE STANDARD (SOP)

1 Obiettivi del registro

- Monitorare l'uso dei farmaci per l'ADHD: Metilfenidato e Atomoxetina;
- Verificare la sicurezza, il beneficio e la compliance alla terapia con Metilfenidato o Atomoxetina, da soli e in associazione ad altri interventi terapeutici (farmacologici e non farmacologici), a medio e lungo termine, nel soggetto affetto da ADHD.

2 Struttura del Registro

Coorte aperta;
Registro nazionale: partecipano tutte le Regioni (Centri di riferimento, Servizi di Neuropsichiatria infantile, Pediatri di libera scelta) .

3 Periodo di attività del registro

La prima valutazione degli outcomes sarà fatta dopo 12 mesi dall'attivazione del registro e, la successiva, dopo 24 mesi.

4 Popolazione di riferimento

Bambini e ragazzi di età compresa tra 6 e <18 anni con diagnosi di ADHD e indicazione d'uso al Metilfenidato o all'Atomoxetina da parte dei Centri di riferimento (Vedi Protocollo diagnostico).

5 Procedure

Il servizio territoriale di neuropsichiatria infantile formula la diagnosi (vedi flow chart) e predispone le opportune strategie terapeutiche non farmacologiche. Qualora venga ritenuta opportuna la prescrizione del metilfenidato o di Atomoxetina (o per eventuale approfondimento diagnostico) i pazienti vengono inviati ai Centri di Riferimento.
La valutazione della somministrabilità del farmaco, previa eventuale conferma della diagnosi(*) deve essere effettuata dal medico specialista in neuropsichiatria infantile del Centro di Riferimento, per il Metilfenidato, in ambiente clinico (DH) dove verrà testata la tollerabilità della prima dose standard (0,3-0,5 mg/kg/unica dose) con monitoraggio dei parametri vitali e osservazione clinica e\o testologica del bambino. E' richiesta, per la prima somministrazione del farmaco, anche la presenza di almeno un infermiere. L'Atomoxetina sarà somministrata partendo dalla dose di 0,5 mg/kg/die con incrementi settimanali fino alla dose standard di 1,2 mg/kg/die.

6 Consenso

L'accettazione della terapia farmacologica ed il trattamento dei dati personali inseriti nel registro nazionale del Metilfenidato deve a sua volta essere autorizzato con consenso informato.

(*)***Strumenti raccomandati per la diagnosi o la conferma diagnostica***

Per tutti i pazienti la valutazione diagnostica clinica deve essere integrata da:

- Intervista diagnostica semistrutturata *K-SADS-PL, PICS IV* o altro
- Scala di valutazione dei sintomi dell'ADHD e dei sintomi di disturbo dirompente del comportamento *rating scale o SNAP-IV, CGI-ADHD-S* o altro
- Questionario per i genitori e per gli insegnanti *CPS o CBCL* o altro
- Valutazione livello cognitivo *WISC-R* o altro
- Valutazione delle abilità di lettura e calcolo *Prove MT, batteria dislessia, matematiche*
- Scale di autovalutazione per ansia e depressione *MASC e CDI*
- Altro criterio clinico documentato.

I centri di riferimento si dovranno far carico del protocollo diagnostico dei pazienti che non abbiano effettuato tale iter. Il protocollo diagnostico richiede almeno due operatori (neuropsichiatra infantile, psicologo). Questo team viene integrato da psicopedagogista/educatore professionale dove presente.

7 Trattamenti

Terapia Farmacologica

Il Metilfenidato va somministrato in base al peso corporeo, mediamente 0,3-0,6 mg/kg/dose in due – tre dosi die(**) in base ad un programma terapeutico di durata semestrale, eventualmente rinnovabile dopo rivalutazione del caso. Ad esempio, per un bambino di 25 Kg di peso, la singola dose è compresa tra 7,5 mg (pari a ¾ di compressa) e 15 mg (pari a una compressa e ½).

L'atomoxetina deve essere somministrata inizialmente ad una dose totale giornaliera di circa 0,5mg/kg(**). La dose iniziale deve essere mantenuta per almeno 7 giorni, prima di aumentare progressivamente la dose, in funzione della risposta clinica e della tollerabilità. Si può sulla base del giudizio clinico di efficacia e tollerabilità passare ad un dosaggio intermedio di circa 0.8 mg/kg/die, oppure direttamente alla dose di mantenimento consigliata, che è di circa 1,2mg/kg/die. Dosi superiori a 1,2mg/kg/die non hanno dimostrato benefici ulteriori sulla base degli studi controllati, ma possono, sulla base del giudizio clinico essere valutate in casi specifici (es. 1.5 mg/kg/die). Non è stata sistematicamente valutata la sicurezza di dosi singole superiori a 1,8mg/kg/die e di dosi totali giornaliere superiori a 1,8mg/kg. La somministrazione dovrebbe essere in una singola dose, al mattino o alla sera. Solo in caso di problemi di tollerabilità la dose può essere frazionata in due somministrazioni. Le formulazioni disponibili sono di 10, 18, 25, 40 e 60 mg.

Terapia farmacologica o Combinata

La prima prescrizione del metilfenidato o dell'atomoxetina vengono effettuate dal medico specialista di neuropsichiatria infantile del Centro Regionale di riferimento (Piano terapeutico), che per almeno il primo mese ne valuterà efficacia e tollerabilità, su richiesta del NPI del servizio territoriale che pone la diagnosi e gestisce la presa in carico globale. E' necessario un controllo clinico alla prima e alla quarta settimana per confermare la prescrizione. Successivamente le prescrizioni potranno essere effettuate dal NPI delle strutture territoriali o dal Pediatra di Famiglia (che andrà sempre tenuto informato).

Solo per il Metilfenidato la prima dose (dose test) deve essere somministrata in ambiente protetto (Ambulatorio o DH del Centro di riferimento).

Il bambino sarà ricontrollato presso il Centro di Riferimento a **6, 12, 18 e 24 mesi** e dovrà essere verificata annualmente l'opportunità di interruzione temporanea (es. mese di agosto) o definitiva della terapia.

Alle visite ***mensili*** di follow-up, effettuate presso NPI e\o PLS, vengono valutati:

- i ***segni vitali,***
- ***l'accrescimento,***
- ***eventuali effetti indesiderati.***

Si raccomanda la somministrazione, a cura del NPI o del pediatra, dell'***ADHD Rating Scale*** o ***SNAP–IV.***

Alle visite ***semestrali*** presso il centro di riferimento vanno valutati :

- Segni vitali;
- Accrescimento;
- Effetti indesiderati;
- Scala di valutazione del sintomi dell'ADHD e dei sintomi di disturbo dirompente del comportamento (***ADHD Rating Scale*** o ***SNAP–IV***);
- Questionario per genitori e per insegnanti (***Conner's Parent & Teacher RS***);
- Osservazione del bambino in situazione non strutturata, colloquio, esame psichico e neurologico del bambino/ adolescente;
- Scale di autovalutazione per ansia e depressione (***MASC*** e ***CDI***);
- ***C-GAS e CGI.***

Si discuterà del caso con i genitori, in particolare per le prospettive terapeutiche e la verifica degli interventi psicoeducativi.

8 Trattamenti non farmacologici

Presso le strutture territoriali di neuropsichiatria infantile e dell'adolescenza dovranno essere continuati i pregressi interventi di presa in carico multimodale. I Centri di riferimento potranno effettuare direttamente la presa in carico per i soggetti del proprio territorio o per gruppi selezionati di pazienti.

(**) Vedi scheda tecnica della specialità commerciale.

9 Compliance

E' importante che il medico del centro di riferimento regionale sia a conoscenza di tutti i farmaci che il paziente ha utilizzato fino all'ingresso nel registro. E' inoltre importante consultare il medico del centro, prima di assumere qualsiasi terapia diversa da quelle previste dal protocollo del registro. E' necessario acquisire l'informazione sul numero di giorni di effettiva assunzione della terapia.

10 Effetti collaterali e Eventi avversi gravi

I farmaci utilizzati possono presentare degli effetti collaterali, alcuni dei quali sono elencati in nota(***).
L'elenco include gli effetti collaterali più frequenti o più seri messi in relazione certa o probabile con il farmaco in studio. L'elenco completo degli effetti collaterali si trova nella scheda tecnica, contenuta nella confezione del prodotto.
Atomoxetina e Metilfenidato, essendo di nuova introduzione, sono sottoposti a sorveglianza di tutte le sospette reazioni avverse (attese e non attese, non gravi e gravi) per due anni dalla data di autorizzazione all'immissione in commercio allo scopo di monitorare adeguatamente il profilo di sicurezza.
L'attività di farmacovigilanza attiva è gestita dall'Istituto Superiore di Sanità e dall'Agenzia Italiana del Farmaco in collaborazione.
Ai familiari del bambino in trattamento farmacologico va sempre ricordato che:
*"Se Lei avesse dubbi circa i possibili ulteriori effetti collaterali può risolverli insieme al personale medico del centro che tiene in cura suo/a figlio/*a".

11 Interruzione precoce

Il trattamento potrà essere interrotto per decisione dei familiari e del bambino o del Centro di riferimento. In tal caso continuerà il follow up presso il centro di riferimento (descrizione della storia naturale della sindrome).

(***) Metilfenidato (Ritalin®) e Atomoxetina (Strattera) :
Sospette reazioni avverse di più frequente riscontro

Visita di Follow-up	**MESE |__|__| (compilare a ogni visita allo scopo di monitorare il profilo di sicurezza a lungo termine)**					
Evenienza di SPECIFICi Eventi avversi *(in caso di risposta affermativa compilare* la scheda di segnalazione ministeriale)	**Anoressia** □ NO □ SI	**Inappetenza** □ NO □ SI	**Dimagrimento** □ NO □ SI	**Dolori Addominali** □ NO □ SI	**Dispepsia** □ NO □ SI	**Epigastralgia** □ NO □ SI
	Cefalea □ NO □ SI	**Irritabilità** □ NO □ SI	**Umore instabile** □ NO □ SI	**Insonnia** □ NO □ SI	**Pensieri ossessivi** □ NO □ SI	**Allucinazioni** □ NO □ SI
	Tic □ NO □ SI	**Movimenti distonici** □ NO □ SI	**Vertigini** □ NO □ SI	**Tachicardia** □ NO □ SI	**Ipertensione** □ NO □ SI	**Ritardo di crescita** □ NO □ SI
Evenienza di ALTRI eventi avversi	□ NO, □ SI, completa la scheda di segnalazione ministeriale					
Cambiamento dell'esame clinico dall'ultima visita	□ NO, □ SI, specificare : [______________________________]					
Cambiamento o interruzione della terapia	□ NO, □ SI, specificare il motivo e compilare il modulo relativo : [______________________________]					

Durante la visita mensile di follow-up il pediatra o il servizio territoriale di NPI rileva gli eventuali eventi avversi verificatisi e li segnala al centro di riferimento. In caso di eventi avversi gravi, pericolosi per la vita, la segnalazione al centro di riferimento deve essere immediata. Il centro di riferimento provvede a segnalare tutti gli eventi avversi all'Ufficio per la farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco. (Usare la scheda di segnalazione ministeriale)

12 Monitoring e Quality assurance

L'ISS e responsabile della qualità e veridicità dei dati presenti nel data base centrale e presso i centri di riferimento regionali.

I centri di riferimento regionali sono responsabili della qualità e veridicità dei dati trasmessi.

Il clinical monitoring del registro sarà articolato in controlli periodici, via web. Il livello massimo di errore ammesso è del 5%.

13 Data entry

I dati relativi ad ogni bambino iscritto nel registro saranno immessi su CRF di arruolamento e di follow up presenti su un'area protetta del portale www.iss.it cui i centri, i servizi di NPI e i pediatri potranno accedere mediante userid e password.

Nei casi in cui non sia disponibile un collegamento internet il CRF può essere inoltrato via fax o via posta prioritaria ai centri di riferimento regionali.

14 Audit

Il data warehouse del registro è allocato presso l'Istituto Superiore di Sanità che è anche responsabile della sua protezione e gestione. Su indicazione del Comitato Scientifico del registro o su richiesta degli attori dello stesso possono essere svolte visite di audit.

I siti presso cui effettuare le visite saranno estratti con procedura random. Qualora si riscontrassero criticità in specifici centri verranno svolte delle visite ad hoc.

Lo staff sarà composto da rappresentanti di ciascuna istituzione coinvolta nel registro: Comitato Scientifico, Agenzia Italiana del Farmaco, Ministero della Salute.

Durante le visite di audit sarà esaminata tutta la documentazione e le procedure relative al registro con un confronto incrociato tra dati immessi sul sito web e corrispettivo cartaceo.

07A03654

AUGUSTA IANNINI, *direttore* FRANCESCO NOCITA, *redattore*

(G703097/1) Roma, 2007 - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato S.p.A. - S.

ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO

LIBRERIE CONCESSIONARIE PRESSO LE QUALI È IN VENDITA LA GAZZETTA UFFICIALE

cap	località	libreria	indirizzo	pref.	tel.	fax
00041	**ALBANO LAZIALE (RM)**	LIBRERIA CARACUZZO	Corso Matteotti, 201	06	9320073	93260286
60121	**ANCONA**	LIBRERIA FOGOLA	Piazza Cavour, 4-5-6	071	2074606	2060205
83100	**AVELLINO**	LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI	Via Matteotti, 30/32	0825	30597	248957
81031	**AVERSA (CE)**	LIBRERIA CLA.ROS	Via L. Da Vinci, 18	081	8902431	8902431
70124	**BARI**	CARTOLIBRERIA QUINTILIANO	Via Arcidiacono Giovanni, 9	080	5042665	5610818
70121	**BARI**	LIBRERIA EGAFNET.IT	Via Crisanzio, 16	080	5212142	5243613
13900	**BIELLA**	LIBRERIA GIOVANNACCI	Via Italia, 14	015	2522313	34983
40132	**BOLOGNA**	LIBRERIA GIURIDICA EDINFORM	Via Ercole Nani, 2/A	051	4218740	4210565
40124	**BOLOGNA**	LIBRERIA GIURIDICA - LE NOVITÀ DEL DIRITTO	Via delle Tovaglie, 35/A	051	3399048	3394340
21052	**BUSTO ARSIZIO (VA)**	CARTOLIBRERIA CENTRALE BORAGNO	Via Milano, 4	0331	626752	626752
91022	**CASTELVETRANO (TP)**	CARTOLIBRERIA MAROTTA & CALIA	Via Q. Sella, 106/108	0924	45714	45714
95128	**CATANIA**	CARTOLIBRERIA LEGISLATIVA S.G.C. ESSEGICI	Via F. Riso, 56/60	095	430590	508529
88100	**CATANZARO**	LIBRERIA NISTICÒ	Via A. Daniele, 27	0961	725811	725811
66100	**CHIETI**	LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI	Via Asinio Herio, 21	0871	330261	322070
22100	**COMO**	LIBRERIA GIURIDICA BERNASCONI - DECA	Via Mentana, 15	031	262324	262324
87100	**COSENZA**	LIBRERIA DOMUS	Via Monte Santo, 70/A	0984	23110	23110
50129	**FIRENZE**	LIBRERIA PIROLA già ETRURIA	Via Cavour 44-46/R	055	2396320	288909
71100	**FOGGIA**	LIBRERIA PATIERNO	Via Dante, 21	0881	722064	722064
03100	**FROSINONE**	L'EDICOLA	Via Tiburtina, 224	0775	270161	270161
16121	**GENOVA**	LIBRERIA GIURIDICA	Galleria E. Martino, 9	010	565178	5705693
95014	**GIARRE (CT)**	LIBRERIA LA SEÑORITA	Via Trieste angolo Corso Europa	095	7799877	7799877
73100	**LECCE**	LIBRERIA LECCE SPAZIO VIVO	Via Palmieri, 30	0832	241131	303057
74015	**MARTINA FRANCA (TA)**	TUTTOUFFICIO	Via C. Battisti, 14/20	080	4839784	4839785
98122	**MESSINA**	LIBRERIA PIROLA MESSINA	Corso Cavour, 55	090	710487	662174
20100	**MILANO**	LIBRERIA CONCESSIONARIA I.P.Z.S.	Galleria Vitt. Emanuele II, 11/15	02	865236	863684

Segue: **LIBRERIE CONCESSIONARIE PRESSO LE QUALI È IN VENDITA LA GAZZETTA UFFICIALE**

cap	località	libreria	indirizzo	pref.	tel.	fax
80134	**NAPOLI**	LIBRERIA LEGISLATIVA MAJOLO	Via Tommaso Caravita, 30	081	5800765	5521954
28100	**NOVARA**	EDIZIONI PIROLA E MODULISTICA	Via Costa, 32/34	0321	626764	626764
90138	**PALERMO**	LA LIBRERIA DEL TRIBUNALE	P.za V.E. Orlando, 44/45	091	6118225	552172
90138	**PALERMO**	LIBRERIA S.F. FLACCOVIO	Piazza E. Orlando, 15/19	091	334323	6112750
90145	**PALERMO**	LA LIBRERIA COMMISSIONARIA	Via S. Gregorietti, 6	091	6859904	6859904
90133	**PALERMO**	LIBRERIA FORENSE	Via Maqueda, 185	091	6168475	6177342
43100	**PARMA**	LIBRERIA MAIOLI	Via Farini, 34/D	0521	286226	284922
06087	**PERUGIA**	CALZETTI & MARIUCCI	Via della Valtiera, 229	075	5997736	5990120
29100	**PIACENZA**	NUOVA TIPOGRAFIA DEL MAINO	Via Quattro Novembre, 160	0523	452342	461203
59100	**PRATO**	LIBRERIA CARTOLERIA GORI	Via Ricasoli, 26	0574	22061	610353
00192	**ROMA**	LIBRERIA DE MIRANDA	Viale G. Cesare, 51/E/F/G	06	3213303	3216695
00195	**ROMA**	COMMISSIONARIA CIAMPI	Viale Carso, 55-57	06	37514396	37353442
00187	**ROMA**	LIBRERIA GODEL	Via Poli, 46	06	6798716	6790331
00187	**ROMA**	STAMPERIA REALE DI ROMA	Via Due Macelli, 12	06	6793268	69940034
63039	**SAN BENEDETTO D/T (AP)**	LIBRERIA LA BIBLIOFILA	Via Ugo Bassi, 38	0735	587513	576134
10122	**TORINO**	LIBRERIA GIURIDICA	Via S. Agostino, 8	011	4367076	4367076
21100	**VARESE**	LIBRERIA PIROLA	Via Albuzzi, 8	0332	231386	830762
36100	**VICENZA**	LIBRERIA GALLA 1880	Viale Roma, 14	0444	225225	225238

MODALITÀ PER LA VENDITA

La «Gazzetta Ufficiale» e tutte le altre pubblicazioni dell'Istituto sono in vendita al pubblico:

- **presso l'Agenzia dell'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato S.p.A. in ROMA, piazza G. Verdi, 10 - ☎ 06 85082147;**
- **presso le librerie concessionarie indicate (elenco consultabile sul sito www.ipzs.it)**

L'Istituto conserva per la vendita le Gazzette degli ultimi 4 anni fino ad esaurimento. Le richieste per corrispondenza potranno essere inviate a:

Funzione Editoria - U.O. DISTRIBUZIONE
Attività Librerie concessionarie, Vendita diretta e Abbonamenti a periodici
Piazza Verdi 10, 00198 Roma
fax: 06-8508-4117
e-mail: editoriale@ipzs.it

avendo cura di specificare nell'ordine, oltre al fascicolo di GU richiesto, l'indirizzo di spedizione e di fatturazione (se diverso) ed indicando il codice fiscale per i privati. L'importo della fornitura, maggiorato di un contributo per le spese di spedizione, sarà versato in contanti alla ricezione.

Le inserzioni, come da norme riportate nella testata della parte seconda, si ricevono con pagamento anticipato, presso le agenzie in Roma e presso le librerie concessionarie.

Per informazioni, prenotazioni o reclami attinenti agli abbonamenti oppure alla vendita della *Gazzetta Ufficiale* bisogna rivolgersi direttamente all'Amministrazione, presso l'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 ROMA

Gazzetta Ufficiale Abbonamenti	Vendite	Ufficio inserzioni	Numero verde
☎ 800-864035 - Fax 06-85082520	☎ 800-864035 - Fax 06-85084117	☎ 800-864035 - Fax 06-85082242	☎ 800-864035

GAZZETTA UFFICIALE
DELLA REPUBBLICA ITALIANA

CANONI DI ABBONAMENTO ANNO 2007 (salvo conguaglio) (*)

GAZZETTA UFFICIALE - PARTE I (legislativa)

			CANONE DI ABBONAMENTO
Tipo A	Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi tutti i supplementi ordinari:		
	(di cui spese di spedizione € 257,04)	- annuale	€ **438,00**
	(di cui spese di spedizione € 128,52)	- semestrale	€ **239,00**
Tipo A1	Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i soli supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi:		
	(di cui spese di spedizione € 132,57)	- annuale	€ **309,00**
	(di cui spese di spedizione € 66,28)	- semestrale	€ **167,00**
Tipo B	Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti dei giudizi davanti alla Corte Costituzionale:		
	(di cui spese di spedizione € 19,29)	- annuale	€ **68,00**
	(di cui spese di spedizione € 9,64)	- semestrale	€ **43,00**
Tipo C	Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti della CE:		
	(di cui spese di spedizione € 41,27)	- annuale	€ **168,00**
	(di cui spese di spedizione € 20,63)	- semestrale	€ **91,00**
Tipo D	Abbonamento ai fascicoli della serie destinata alle leggi e regolamenti regionali:		
	(di cui spese di spedizione € 15,31)	- annuale	€ **65,00**
	(di cui spese di spedizione € 7,65)	- semestrale	€ **40,00**
Tipo E	Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata ai concorsi indetti dallo Stato e dalle altre pubbliche amministrazioni:		
	(di cui spese di spedizione € 50,02)	- annuale	€ **167,00**
	(di cui spese di spedizione € 25,01)	- semestrale	€ **90,00**
Tipo F	Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi tutti i supplementi ordinari, ed ai fascicoli delle quattro serie speciali:		
	(di cui spese di spedizione € 383,93)	- annuale	€ **819,00**
	(di cui spese di spedizione € 191,46)	- semestrale	€ **431,00**
Tipo F1	Abbonamento ai fascicoli della serie generale inclusi i supplementi ordinari con i provvedimenti legislativi e ai fascicoli delle quattro serie speciali:		
	(di cui spese di spedizione € 264,45)	- annuale	€ **682,00**
	(di cui spese di spedizione € 132,22)	- semestrale	€ **357,00**

N.B.: L'abbonamento alla GURI tipo A, A1, F, F1 comprende gli indici mensili
Integrando con la somma di € 80,00 il versamento relativo al tipo di abbonamento alla *Gazzetta Ufficiale* - parte prima - prescelto, si riceverà anche l'**Indice Repertorio Annuale Cronologico per materie anno 2007.**

CONTO RIASSUNTIVO DEL TESORO

Abbonamento annuo (incluse spese di spedizione) € **56,00**

PREZZI DI VENDITA A FASCICOLI
(Oltre le spese di spedizione)

Prezzi di vendita:		
	serie generale	€ 1,00
	serie speciali (escluso concorsi), ogni 16 pagine o frazione	€ 1,00
	fascicolo serie speciale, *concorsi*, prezzo unico	€ 1,50
	supplementi (ordinari e straordinari), ogni 16 pagine o frazione	€ 1,00
	fascicolo Bollettino Estrazioni, ogni 16 pagine o frazione	€ 1,00
	fascicolo Conto Riassuntivo del Tesoro, prezzo unico	€ 6,00

I.V.A. 4% a carico dell'Editore

5ª SERIE SPECIALE - CONTRATTI ED APPALTI

(di cui spese di spedizione € 127,00)	- annuale	€ **295,00**
(di cui spese di spedizione € 73,00)	- semestrale	€ **162,00**

GAZZETTA UFFICIALE - PARTE II

(di cui spese di spedizione € 39,40)	- annuale	€ **85,00**
(di cui spese di spedizione € 20,60)	- semestrale	€ **53,00**

Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione (oltre le spese di spedizione) € 1,00
I.V.A. 20% inclusa

RACCOLTA UFFICIALE DEGLI ATTI NORMATIVI

Abbonamento annuo	€ **190,00**
Abbonamento annuo per regioni, province e comuni - SCONTO 5%	€ **180,50**
Volume separato (oltre le spese di spedizione)	€ 18,00

I.V.A. 4% a carico dell'Editore

Per l'estero i prezzi di vendita, in abbonamento ed a fascicoli separati, anche per le annate arretrate, compresi i fascicoli dei supplementi ordinari e straordinari, devono intendersi raddoppiati. Per il territorio nazionale i prezzi di vendita dei fascicoli separati, compresi i supplementi ordinari e straordinari, relativi ad anni precedenti, devono intendersi raddoppiati. Per intere annate è raddoppiato il prezzo dell'abbonamento in corso. Le spese di spedizione relative alle richieste di invio per corrispondenza di singoli fascicoli, vengono stabilite, di volta in volta, in base alle copie richieste.

N.B. - Gli abbonamenti annui decorrono dal 1° gennaio al 31 dicembre, i semestrali dal 1° gennaio al 30 giugno e dal 1° luglio al 31 dicembre.

RESTANO CONFERMATI GLI SCONTI IN USO APPLICATI AI SOLI COSTI DI ABBONAMENTO

ABBONAMENTI UFFICI STATALI
Resta confermata la riduzione del 52% applicata sul solo costo di abbonamento

* tariffe postali di cui al Decreto 13 novembre 2002 (G.U. n. 289/2002) e D.P.C.M. 27 novembre 2002 n. 294 (G.U. 1/2003) per soggetti iscritti al R.O.C.

€ 6,00